

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 8 février 1900, à 1 heure

Par VINCENT GRIFFON

Né à Etel (Morbihan), le 23 octobre 1872

Interne des hôpitaux de Paris

Préparateur du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté
Secrétaire de la Société Anatomique.

L'AGGLUTINATION DU PNEUMOCOQUE

Président : M. DIEULAFOY, professeur.

Juges : MM. GUYON, professeur

WIDAL,
ALBARRAN, } *agregés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

199

Année 1900

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 8 février 1900, à 1 heure

Par VINCENT GRIFFON

Né à Etel (Morbihan), le 23 octobre 1872

Interne des hôpitaux de Paris

Préparateur du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté

Secrétaire de la Société Anatomique.

L'AGGLUTINATION DU PNEUMOCOQUE

Président : M. DIEULAFOY, professeur.

Juges : MM. GUYON, professeur

WIDAL,
ALBARRAN, } *agrégés.*



PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	HUTINEL.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	BERGER.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	LANDOUZY.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.....	BRISAUD.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	FOURNIER
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND
	DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU
	TILLAUX.
	TERRIER.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchement.....	{ PINARD.
	BUDIN.

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DESGREZ.	LEJARS.	THIERY.
ALBARRAN.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ANDRÉ.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
BONNAIRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA (AUG.).	GILLES DE LA TOURETTE	MENETRIER.	VARNIER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	MERY.	WALLICH.
CHARRIN.	LANGLOIS.	ROGER.	WALTHER.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
PIERRE DELBET.	LEGUEU.	TEISSIER.	WURTZ.

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A. M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

A MES MAÎTRES

Les professeurs CORNIL, LANDOUZY, CHANTEMESSE,

MM. CHAUFFARD, SEVESTRE, BALZER, BARTH, DE BEURMANN,
JOSIAS, AUD'HOUI, ETTINGER, QUEYRAT, MENETRIER, ACHARD,
THOINOT, DUFLOCQ, WURTZ, L. GUINON, DE GENNES, P. CLAISSE,
SOUQUES,

MM. PAUL RECLUS, BRUN, PICQUÉ, CHAPUT, MÉNARD (de Berck).

A M. FERNAND WIDAL

A M. FERNAND BEZANÇON

*A tous ceux qui, sans avoir été mes maîtres dans les hôpitaux,
m'ont suivi avec intérêt.*

Les professeurs GUYON, PROUST, BRISSAUD,

MM. A. GOMBAULT, MOIZARD, LETULLE, BRAULT, VAQUEZ,

MM. BROCA, A. GUINARD, PIERRE DELBET, ALBARRAN, ROCHARD.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552228_0026

INTRODUCTION

Après la communication de M. Widal à la Société médicale des hôpitaux (juin 1896) sur le *sérodiagnostic* de la fièvre typhoïde, l'activité des bactériologistes devait tout naturellement se porter sur l'extension de la méthode nouvelle aux autres maladies infectieuses.

Par les recherches que nous avions antérieurement entreprises, en collaboration avec M. Bezançon, sur les milieux de culture, les propriétés biologiques et les réactions expérimentales du *pneumocoque*, nous nous trouvions, à cette époque, préparé à appliquer aux diverses infections pneumococciques la méthode qui venait d'être créée.

Nos premiers essais, dans lesquels nous nous bornâmes à calquer pour le pneumocoque l'épreuve de Widal pour le bacille typhique, demeurèrent infructueux.

Poursuivant notre étude du mode de développement du pneumocoque dans les divers milieux de culture, nous fûmes bientôt amenés, avec M. Bezançon, à saisir une différence capitale entre le pneumocoque et le bacille typhique au point de vue de la *culture dans le sérum humain*, et à déduire de cette constatation un procédé de recherche de la séroréaction, spécial au pneumocoque.

La technique une fois précisée, nous avons étudié systématiquement tous les cas d'infections pneumococciques que nous avons observés au cours de notre internat. Commencée

dans le service de M. Balzer, cette étude a été poursuivie dans le service de M. Landouzy, puis dans celui de M. Chauffard, et terminée dans celui de M. Dieulafoy.

La synthèse des documents que nous avons ainsi accumulés nous permet aujourd'hui non seulement d'établir la valeur de la séroréaction pneumococcique sur une base plus large que lors de nos premières communications, mais de dégager quelques conclusions d'ordre plus général : nous voulons parler de la notion de la diversité des échantillons de pneumocoques vis-à-vis de la réaction agglutinante, et des conséquences qu'on en peut tirer au point de vue des rapports des espèces microbiennes saprophytiques avec le phénomène de l'agglutination.

La partie technique et expérimentale de ce travail a été poursuivie avec la collaboration de M. Fernand Bezançon ; personnellement, nous nous sommes plus spécialement attaché à l'application au malade, au contrôle à l'hôpital, des notions fournies par le laboratoire.

CHAPITRE PREMIER

Description générale du phénomène de l'agglutination du pneumocoque.

SOMMAIRE. — L'existence de la propriété agglutinative dans le sérum, au cours des infections à pneumocoques, ne peut être mise en évidence par le procédé de Widal, si pratique pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

Nécessité d'une technique spéciale : culture du pneumocoque en sérum pur, non dilué.

Technique. Résultats. Deux types d'agglutination : macroscopique, microscopique ; le premier appartient au stade d'intensité supérieure. La chaînette pneumococcique est le premier degré de l'amas.

Causes d'erreur de technique : chaînettes préformées.

Le pneumocoque se développe beaucoup plus dans le sérum des malades chez lesquels il est pathogène, que dans celui des sujets normaux.

La propriété agglutinante apparaît dans le sérum au cours des infections expérimentales et humaines à pneumocoques. C'est là une notion que nous avons apportée, avec M. Bezançon, dans un mémoire présenté à la Société de biologie, le 5 juillet 1897.

Le procédé de Widal, si simple et si pratique pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, ne permet pas de mettre cette propriété en évidence lorsqu'il s'agit du pneumocoque, comme nous l'avons vu avec M. Widal (1) lui-même, dans

(1) WIDAL, BEZANÇON et GRIFFON, Congrès de médecine de Nancy, 6 août 1896, in *Presse médicale*, 8 août 1896, p. 389.

une première série de recherches : le pouvoir agglutinatif ne paraît pas exister, en général, à un degré suffisant dans le sérum des pneumoniques, pour qu'on puisse le déceler dans les milieux dilués par addition de bouillon.

Cette pratique de la dilution des sérums, proposée par M. Bordet (1) pour l'étude des rapports entre les microbes et le phénomène de l'agglutination, est nécessaire lorsque l'agent que l'on expérimente est le bacille d'Eberth ; les sérums normaux, non dilués, agglutinent en effet parfois les microbes qu'on y ensemence, et, en particulier, le bacille typhique. Le sérum humain pur constitue, d'autre part, un mauvais milieu de culture pour certains microorganismes, tels que le bacille d'Eberth.

Il n'en est pas de même du pneumocoque. Des recherches antérieures (2) nous ont montré que le pneumocoque est susceptible de se développer dans le sérum humain, et cela sous sa forme caractéristique de diplocoque encapsulé. De sorte que la méthode des sérums dilués n'étant pas, comme nous l'avons déjà dit, applicable au pneumocoque, il était tout naturel de chercher dans une modification de la technique usuelle, dans la *culture en sérum pur*, par exemple, la solution de la question de l'agglutination pneumococcique.

C'est ce procédé de la culture du pneumocoque en sérum pur qui nous a permis de déceler, avec M. Bezançon, l'existence de la propriété agglutinative dans le sang des malades atteints d'infection pneumococcique à manifestations variées. Il dif-

(1) BORDET, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 492.

(2) BEZANÇON et GRIFFON, Recherches sur le mode de développement et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums, *Société de biologie*, 19 février 1898.

fère, nous le répétons, de la méthode aujourd'hui classique proposée par M. Widal pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Nous allons donc en donner la description.

Technique. — Si l'on ensemence, avec une trace de culture de pneumocoque, une quantité suffisante (un à deux centimètres cubes environ) de sérum de sang humain prélevé aseptiquement, et si l'on porte le tube à l'étuve à 37° pendant 15 à 16 heures, le résultat est tout différent suivant que l'organisme sur lequel a été pris le sérum est atteint d'une lésion



Fig. 1

dont l'agent causal est le pneumocoque, ou qu'il échappe complètement à l'action pathogène de ce microbe.

Dans ce dernier cas, le sérum se trouble à peine. Si l'on en prélève une goutte pour l'examiner au microscope, on y voit des diplocoques répartis uniformément dans le champ de la préparation, encapsulés, isolés, parfois groupés bout à bout, de façon à constituer une très courte chaînette de 3 à 4 grains seulement (fig. 1).

Dans le cas d'infection pneumococcique, la culture peut se présenter sous deux aspects principaux : ou bien le sérum est demeuré clair, et l'on voit au fond du tube un précipité

très net, c'est l'agglutination macroscopique ; ou bien le milieu est uniformément trouble, et le microscope est nécessaire pour déceler les amas dans la goutte de culture examinée : c'est l'agglutination microscopique.

1^o AGGLUTINATION MACROSCOPIQUE. — Le précipité, visible à l'œil nu, peut offrir des aspects un peu différents : couenne unique, cupuliforme, ayant épousé la conformation de l'extrémité inférieure du tube ; fragments pseudo-membraneux multiples, aplatis, rubannés ; flocons irréguliers ; grains très fins, véritable poussière qui monte en suspension dans



Fig. 2.

le sérum dès qu'on agite le tube, telles sont, rangées par ordre d'intensité décroissante, les réactions que l'on peut observer.

La cohésion du coagulum est, d'autre part, proportionnelle à l'activité du phénomène. L'agitation ne suffit généralement pas à amener la dissolution du précipité ; celui-ci se reforme par le repos. Cependant, dans quelques cas, la désagrégation presque complète est possible et alors, momentanément du moins, l'agglutination ne se reconnaît plus que si l'on vient à pratiquer l'examen microscopique.

2° AGGLUTINATION MICROSCOPIQUE. — Le séjour à l'étuve a fait perdre au sérum sa limpidité primitive ; l'aspect trouble peut être plus ou moins accentué. Au microscope, on peut voir : des chaînettes (fig. 2), des amas (fig. 3) ou un mélange d'amas et de chaînettes. Les amas eux-mêmes peuvent être formés de diplocoques intimement accolés, ou de chaînettes flexueuses entrelacées.

De la périphérie des amas, on voit fréquemment se détacher des chaînettes qui s'enroulent et forment, par leur ensemble, à l'ilot dont elles émanent, une sorte de collerette, et

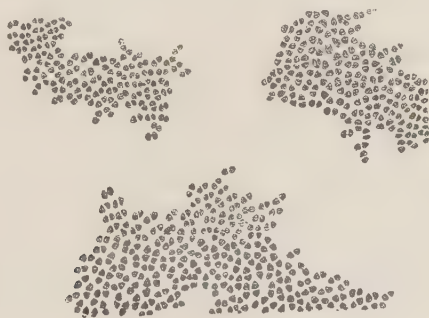


Fig. 3.

lui donnent l'aspect dit en *tête de Méduse*. La chaînette n'est ici, en somme, que le premier degré de l'agglutination qui, plus accentuée, aboutit à la réunion en amas véritables. La chaînette est, pour ainsi dire, un amas dans lequel la coalescence des microbes s'est faite suivant un mode particulier, ceux-ci s'étant disposés régulièrement bout à bout.

En suivant jour par jour, dans un cas clinique favorable, l'apparition et l'évolution de l'agglutination pneumococcique, on peut saisir les différents aspects sous lesquels se manifeste le phénomène dans sa marche ascendante, et reconnaître tous

les temps de la gradation que nous venons d'indiquer: chaînettes flexueuses, entourées d'abondants diplocoques libres; chaînettes isolées, séparées les unes des autres par des espaces vides; chaînettes beaucoup plus longues, enlacées, enroulées sur elles-mêmes (fig. 2); chaînettes tellement pelotonnées qu'elles constituent de véritables amas. Puis, le phénomène s'accroît; les amas prennent de telles proportions qu'ils deviennent visibles à l'œil nu, en suspension dans le sérum ou précipités du fond du tube, et, si la force agglutinante est suffisante, ils se fondent en une masse unique, en un coagulum qui se moule sur le tube qui le reçoit et prend par suite l'aspect d'une cupule.

La constatation inverse peut être faite aisément si, au lieu d'étudier une infection pneumococcique à sa période de début, on la suit pendant un certain temps dans la convalescence. On voit alors le pouvoir agglutinatif décroître, la fausse membrane se dissoudre en amas microscopiques, l'amas faire place à la chaînette et finalement la chaînette se résoudre en diplocoques.

Pour la netteté des préparations microscopiques, il est bon de ne pas se contenter de déposer sur une lame une goutte de culture, qu'on recouvre simplement d'une lamelle. L'examen sans coloration est pratique lorsqu'il s'agit d'un sérodiagnostic de fièvre typhoïde, car l'appréciation de la mobilité du microbe entre en ligne de compte et, d'autre part, la réaction, se continuant entre la lame et la lamelle, ne doit pas être arrêtée par l'action de la solution colorante; mais il en est autrement avec le pneumocoque. Le phénomène est achevé lorsqu'on a recours au microscope; il peut être déjà très net, macros-

copique, au bout de 7 heures, et il est bien rare qu'on fasse l'examen avant 24 heures. On peut donc étaler, sécher et colorer la goutte de culture prélevée dans le tube à réaction : la mise au point en est rendue plus facile, et les détails microscopiques sont plus apparents et plus certains.

Deux causes d'erreur peuvent venir altérer la valeur technique du résultat : elles relèvent l'une et l'autre de cette particularité que, dans les milieux de culture renfermant de l'hémoglobine, le pneumocoque se développe très souvent en chaînettes, et que cette faculté de se disposer en chaînettes se transmet, pour ainsi dire d'une façon héréditaire, dans les divers repiquages, excepté quand ceux-ci sont effectués en tube de sérum de lapin.

Ainsi, dans le « sang dilué », milieu de conservation du pneumocoque que nous avons préconisé (1), le microbe végété non pas sous la forme de diplocoque, mais sous celle de chaînette, et si la source de l'ensemencement du sérum expérimenté est prise dans un tel tube, la constatation de chaînettes ne suffira pas à diagnostiquer un début d'agglutination, puisque celles-ci étaient pour ainsi dire préformées. Avant d'utiliser, pour la recherche de l'agglutination, un pneumocoque provenant d'un tube de « sang dilué », il est donc indispensable de faire perdre au microbe sa disposition en chaînettes, en en pratiquant la culture dans un tube de sérum de lapin.

Dans le même ordre d'idées, le sérum dont on veut rechercher le pouvoir agglutinatif ne doit pas être teinté par l'hémoglobine en dissolution ; cette particularité, indifférente en matière de séroréaction typhoïdique, est ici d'une importance

(1) BEZANÇON et GRIFFON, Milieu de diagnostic et milieu de conservation du pneumocoque, *Société de biologie*, 12 mars 1898.

relative, car le pneumocoque, en un tel milieu, se développe volontiers, comme dans le « sang dilué », en longues chaînettes.

Phénomène digne de remarque, la culture du pneumocoque dans le sérum des malades infectés par ce microbe est incomparablement plus riche que dans le sérum des autres malades ou des personnes saines. La différence est très nette quand l'agglutination ne dépasse pas le stade microscopique : le sérum présente un aspect trouble très accusé, tel que le donne la culture en ce milieu si favorable qu'est le sérum de lapin ; l'examen microscopique confirme cette notion de l'extrême abondance des pneumocoques développés. Il en est de même quand se produit la grande agglutination, quand il y a précipitation des pneumocoques sous l'aspect de poussière ou de pseudo-membranes ; le nombre des microbes agglutinés est considérablement plus grand que celui des diplocoques qui se seraient développés dans un sérum humain normal.

CHAPITRE II

Recherches expérimentales.

SOMMAIRE. — Historique. — Constatations de Metchnikoff, Issaëff, Mosny, à une époque où il n'était pas encore question du phénomène de l'agglutination.

Résultats personnels : chez les animaux vaccinés, chez les animaux infectés. Technique. L'agglutination chez les animaux offre le plus souvent le type macroscopique (cupule couenneuse ou fragments multiples).

Mensuration de l'intensité du phénomène. Atténuation ; disparition.

Déjà, à une époque où il n'était pas encore question du phénomène de l'agglutination, les caractères que prend le pneumocoque, lorsqu'on le cultive dans le sérum de lapin vacciné, avaient frappé quelques observateurs. Dès 1891, M. Metchnikoff (1) montrait que « le microbe de la pneumonie forme dans le sérum des lapins vaccinés des paquets de streptocoques très longs ». En 1893, M. Issaëf (2) confirmait cette remarque, et ajoutait que le sérum de lapin vacciné, ensemencé avec le pneumocoque, ne se trouble pas comme le sérum de lapin sain (constatation déjà faite par M. Mosny) (3)

(1) METCHNIKOFF, Sur l'immunité des cobayes vaccinés contre le *Vibrio Metchnikovii*, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 473.

(2) ISSAEFF, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, p. 269.

(3) MOSNY, Sur la vaccination contre l'infection pneumonique, *Archives de médecine expériment. et d'anat. path.*, 1892, p. 228.

et qu'il se produit un dépôt au fond et sur les parois du tube de culture.

A différentes reprises, nous avons nous-même étudié, au point de vue de l'agglutination, le sérum des animaux vaccinés contre le pneumocoque, et nous avons toujours facilement constaté l'existence de cette propriété : si l'on ensemence avec du pneumocoque un tube de sérum de lapin vacciné, on voit, après un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve, que, bien loin de se troubler comme le fait le sérum de lapin sain ensemencé avec le pneumocoque, le milieu de culture reste limpide, et qu'il se forme au fond du tube un léger dépôt. L'examen microscopique de ce dépôt montre qu'il est formé de longues chaînettes de pneumocoques non capsulés, chaînettes qui sont tantôt isolées, tantôt enchevêtrées en amas (fig. 2). On ne distingue pas de diplocoques dans les grands vides que laissent entre eux les amas ; cet aspect diffère totalement de celui que donne la culture en sérum de lapin sain, où l'on voit les diplocoques bien encapsulés, répartis uniformément dans le champ du microscope.

Étude de l'agglutination dans l'infection pneumococcique expérimentale. — Le phénomène de l'agglutination éberthienne n'étant pas seulement, comme on l'avait cru d'abord, une réaction d'immunité (*Immunitätsreaction*), mais apparaissant déjà, comme l'a montré M. Widal, dès la période d'infection, il était intéressant de ne pas se cantonner dans l'étude du sérum des animaux vaccinés contre le pneumocoque, et de rechercher la propriété agglomérante dans l'*infection expérimentale*.

Technique. — 1° PROCÉDÉ D'INFECTION. — Pour nous rapprocher le plus possible des conditions de la clinique hu-

maine, nous avons cherché à produire, chez les animaux, des affections lentes, non généralisées, permettant la survie. Nous y sommes parvenu en modifiant le degré de réceptivité du lapin, en augmentant la résistance de son organisme vis-à-vis du pneumocoque, en le vaccinant incomplètement par l'injection de cultures à virulence atténuée, ou d'exsudats stérilisés par le séjour à 55°, etc. ; inoculation qui fait ainsi de l'organisme du lapin, primitivement très sensible au pneumocoque, un terrain relativement réfractaire.

L'immunité obtenue de cette façon n'est pas solide ; elle n'est que partielle. Si l'on injecte, ultérieurement, une dose considérable de pneumocoques, mortelle pour les animaux témoins, le lapin ne succombe pas à la septicémie, il peut même être complètement indifférent à cette épreuve ; il n'est pas rare, cependant, qu'il présente des lésions suppurées, sous-cutanées, viscérales ou articulaires (1), qui rappellent les infections localisées de la clinique humaine. C'est le sérum de ces animaux atteints de lésions pneumococciques variées, sacrifiés en pleine période d'état de l'infection, que nous avons étudié au point de vue de l'agglutination.

2^o MANIÈRE DE RECUEILLIR LE SÉRUM. — Le procédé qui permet de recueillir, chez le lapin, la quantité de sérum nécessaire pour la recherche de la propriété agglutinative, est la saignée, totale ou partielle, par l'une des carotides.

On commence par dénuder la carotide, puis on place une ligature sur le vaisseau au voisinage de la tête ; on met une pince temporaire à mors plats sur le bout central de l'artère ;

(1) BEZANÇON et GRIFFON, Arthrites expérimentales à pneumocoques, par infection générale et sans traumatisme articulaire, *Société de biologie*, 22 juillet 1899.

on incise en biseau la paroi du segment carotidien ainsi isolé ; on y introduit un petit trocart mousse, fixé aussitôt par un fil qui enserre l'artère, et muni d'un petit tube de caoutchouc qui vient déboucher dans un grand tube de verre stérilisé. On enlève la pince temporaire, et l'on recueille ainsi, aseptiquement, une grande quantité de sang, 60 à 80 grammes si l'on saigne à blanc ; ce qui donne, après coagulation, 30 à 40 grammes de sérum transsudé, qu'il ne reste plus qu'à répartir en tubes stérilisés. Pour l'étude de l'agglutination, deux centimètres cubes de sérum suffisent.

3° RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION PAR LA CULTURE. — Le tube de sérum estensemencé avec une goutte de culture de pneumocoque ; on le porte à l'étuve à 37°, et l'on examine au bout de 12 à 24 heures.

Le sérum des animaux infectés expérimentalement par le pneumocoque,ensemencé dans les conditions que nous venons d'indiquer, et mis à l'étuve le temps nécessaire, non seulement ne se trouble pas comme ferait le sérum d'un lapin neuf, non seulement possède la propriété agglutinative déjà observée par nous chez les animaux vaccinés, mais la présente à un degré beaucoup plus élevé. L'intensité du phénomène est telle que tous les pneumocoques sont comme précipités au fond du tube, et forment par leur cohésion une véritable cupule couenneuse, ne se dissolvant pas sous l'action de l'agitation du tube, le plus souvent même difficile à dilacerer. Au-dessus de la fausse membrane pneumococcique, le sérum demeure clair ; le microscope n'y décèle pas de pneumocoques en suspension. La dissociation du coagulum et l'examen microscopique, après coloration, montrent qu'il est constitué par des amas compacts de diplocoques ou de chaînettes.

Un autre caractère, qui apparaît très nettement si l'on a coloré la préparation à l'aide du bleu phéniqué de Kuhne, c'est la disparition de la netteté des capsules autour des pneumocoques agglutinés. Le contraste est surtout frappant si l'on examine comparativement des pneumocoques cultivés en sérum de lapin sain, pneumocoques dont les capsules prennent une teinte mauve qui les rend très apparentes.

4^o ESSAI DE MENSURATION DE L'INTENSITÉ DU PHÉNOMÈNE. —

Les lapins porteurs de lésions pneumococquiques localisées, sur lesquels ont porté nos recherches, ne présentaient pas tous un sérum doué, à un degré aussi accentué, de la propriété d'agglomérer le pneumocoque. Chez une partie d'entre eux, la culture en sérum donnait, non un coagulum unique, mais plusieurs fragments pseudo-membraneux ; à un degré moindre, c'étaient des flocons, parfois si fins qu'ils constituaient une véritable poussière. Chez d'autres, le sérum, au lieu de demeurer clair, se troublait, et alors, au microscope, au lieu de voir des amas séparés par des espaces vides, on constatait entre ces amas des diplocoques disséminés ou des chaînettes libres.

Ces divers aspects représentent des degrés différents de l'intensité du pouvoir agglutinatif. Depuis la couenne plongeant au fond d'un sérum parfaitement limpide, si consistante que la dissociation en est presque laborieuse, jusqu'à l'aspect trouble du sérum avec quelques grumeaux en suspension, il y a une série décroissante de stades intermédiaires.

Dans les cas de pouvoir agglutinatif maximum, nous avons pu même aller plus loin et tenter de rechercher la réaction par la méthode des dilutions, qui est d'une application courante en matière de bacille d'Eberth. Le sérum d'un de

nos lapins (lapin Y), dilué dans la proportion d'une goutte de sérum pour 50 gouttes de bouillon, ensemencé, mis à l'étuve et examiné au bout de 24 heures, nous a ainsi donné une agglutination non douteuse, à l'œil nu comme au microscope. Mais le fait est exceptionnel, et trop inconstant, pour que le procédé des dilutions soit systématiquement appliqué, même dans les infections expérimentales, à la recherche de l'agglutination pneumococcique.

Dans ce cas où la propriété agglutinante pouvait être mise en évidence dans un sérum dilué, la proportion du mélange devait demeurer faible ; l'agglutination disparaissait quand la dilution atteignait le chiffre de 1 pour 75 ; on est donc ici bien loin des chiffres de dilution couramment constatés dans la fièvre typhoïde, 1 pour 200, 1 pour 1000, 1 pour 5000 et même au delà !

5° ATTÉNUATION ET DISPARITION DU PHÉNOMÈNE. — Si, dans le cours des expériences, au lieu de sacrifier les lapins lorsque les lésions pneumococciques sont encore en pleine évolution aiguë, on laisse celles-ci passer à l'état chronique ou se réparer, le sérum des animaux perd peu à peu sa force agglutinative, et la réaction, un moment visible à l'œil nu, n'est plus bientôt décelable que par l'examen microscopique.

Bien plus, il nous est arrivé maintes fois d'étudier le sérum de lapins qui, plusieurs mois auparavant, avaient été soumis, à une ou plusieurs reprises, à l'infection pneumococcique, et de n'y plus trouver que peu ou pas de traces de pouvoir agglutinant. La propriété agglutinante pneumococcique finit donc par disparaître chez le lapin au bout d'un temps relativement court. Cette notion est à rapprocher de

ce que nous avons observé en matière de vaccination anti-pneumococcique : l'immunité du lapin contre le pneumocoque, si elle n'est pas entretenue par des inoculations répétées, est toujours également, en effet, d'une durée éphémère.

CHAPITRE III

Recherches cliniques.

SOMMAIRE. — Etude de la séroréaction chez les malades. — Technique particulière : on utilise le sérum des ventouses scarifiées.

Faculté, parfois nécessité de retirer le pneumocoque de la gorge du malade.

Exposé des résultats : 86 malades infectés par le pneumocoque ; 400 cas témoins.

Pneumonie lobaire : le moment de l'agglutination maxima coïncide avec l'époque de la défervescence. — Cas dans lesquels, pour obtenir la réaction, il faut ensemer le pneumocoque de la gorge du malade ; diversité des échantillons de pneumocoques en face de la réaction agglutinante. — Epoque de disparition du pouvoir agglutinatif.

Pneumonie secondaire. — *Bronchopneumonie.* — *Lésion pneumococcique sans pneumonie concomitante.* — *Septicémie pneumococcique terminale* : l'agglutination fait défaut. — *Infection pneumococcique larvée* (grippe, purpura, spléropneumonie, tuberculose aiguë, angines).

Pneumopathie à microbe différent mais voisin du pneumocoque.

Avant d'énumérer les différents cas d'affections à pneumocoques sur lesquels a porté notre étude de la propriété agglutinante, il nous faut décrire, pour n'avoir plus à y revenir, les différents temps de la technique du procédé que nous avons suivi. Le fait qu'il soit nécessaire, pour avoir un résultat appréciable, d'ensemencer une certaine quantité de sérum (un centimètre cube environ) n'exclut pas le procédé de la simple piqûre du doigt, usité couramment dans le séro-diagnostic de Widal ; mais on conçoit qu'il ne soit pas tou-

jours possible, même si l'on a soin d'exprimer le doigt de sa racine à son extrémité, d'obtenir un nombre suffisant de gouttes de sang.

La prise du sang au niveau des veines du pli du coude, au moyen d'une aiguille enfoncée directement dans le vaisseau et adaptée, au niveau de sa monture, à un petit tube de caoutchouc, permet de recueillir, dans des conditions parfaites d'asepsie, la quantité de sang dont on a besoin. Cette petite opération, délicate, mais très utile pour les recherches de laboratoire, ne peut évidemment entrer dans la pratique journalière.

Il n'est d'ailleurs pas indispensable, pour l'étude de la séro-réaction pneumococcique, d'avoir à sa disposition un sérum rigoureusement aseptique ; les germes saprophytes de la peau ne se développent pas assez rapidement dans le sérum de sang humain pour être l'occasion de causes d'erreur. Aussi est-il suffisant, et c'est le procédé de choix, d'utiliser le sang fourni par l'application de ventouses scarifiées, à laquelle, dans les affections thoraciques, on est si souvent amené à recourir. A la rigueur, une seule ventouse peut fournir une quantité suffisante de sérum.

Dans le sérum ainsi recueilli, réparti en tube, on commence le pneumocoque, et l'on porte le tube à l'étuve à 37 degrés. Le milieu de conservation que nous avons préconisé (sang dilué) permet d'avoir toujours dans le laboratoire un pneumocoque vivant. Comme nous l'avons déjà dit en exposant la technique générale de la méthode, il est prudent de le rajeunir, en le repiquant dans un tube de sérum de lapin.

Si l'on manque de pneumocoque en culture, il est toujours facile de s'en procurer, étant donné que ce microbe

végète à la surface de l'amygdale chez tous les individus sains ou malades (1). Il suffit d'ensemencer une goutte de mucus amygdalien dans un tube de ce milieu d'élection qu'est le sérum de lapin, et d'inoculer cette culture première, toujours impure, à la souris, pour obtenir le pneumocoque à l'état de pureté en aspirant une goutte de sang du cœur à l'autopsie de l'animal.

Même si l'on possède une culture de pneumocoque au laboratoire, il est des cas, comme nous le verrons dans la suite, où il est nécessaire d'isoler le pneumocoque de la gorge du malade, pour pouvoir l'ensemencer dans le sérum qu'il s'agit d'étudier.

Telles sont les particularités spéciales à la recherche de la séroréaction chez les malades ; les autres points de technique, de même que les aspects différents sous lesquels peut se manifester la réaction, ont été décrits au premier chapitre.

Exposé des résultats. — Nous avons pratiqué la recherche de la séroréaction pneumococcique chez 186 individus, dont 64 atteints de lésions variées dues au pneumocoque, 22 malades chez lesquels le rôle pathogène du pneumocoque n'était d'abord pas évident, et 100 sujets absolument sains ou souffrant d'affections non pneumococciques, lesquels constituent 100 cas témoins.

Les 86 observations où le pneumocoque intervient peuvent être classées sous les rubriques suivantes :

1 ^o Pneumonies lobaires	39
2 ^o Peumonies secondaires	6
3 ^o Bronchopneumonies	4

(1) F. BEZANÇON et V. GRIFFON, Présence constante du pneumocoque à la surface de l'amygdale, *Soc. méd. des hôp.*, 15 avril 1898.

4° Lésions pneumococciques sans pneumonie. . .	8
5° Septicémies pneumococciques terminales . . .	6
6° Infections pneumococciques larvées	22
7° Pneumopathie spéciale	1

1° PNEUMONIES LOBAIRES. — La fréquence de la pneumonie, la régularité de son évolution, les garanties qu'apportent à son diagnostic les simples données de la clinique, en faisaient la maladie de choix pour l'étude primordiale de la séroréaction pneumococcique.

Aussi, nous sommes-nous attaché, dans tous les cas de pneumonie que nous avons observés au cours de notre internat, à rechercher systématiquement dans le sérum la présence de la propriété agglutinante et à en étudier les diverses modalités.

Il est un premier point qui ressort nettement de l'analyse des observations : la constance de l'apparition du pouvoir agglutinatif au cours de la pneumonie franche, non compliquée de septicémie (nous laissons en effet de côté, pour l'instant, toute une catégorie de faits où la généralisation du pneumocoque dans l'organisme est venue modifier l'évolution de la maladie et les conditions de production de la séroréaction).

L'époque d'apparition du phénomène est un peu variable suivant les cas ; la réaction peut parfois être déjà esquissée le troisième ou le quatrième jour ; exceptionnellement, elle est déjà très nette à cette période. En général, elle n'est bien marquée que la veille de la défervescence, et son maximum coïncide très souvent avec la fin des phénomènes critiques, quelquefois seulement avec le lendemain, premier jour de la convalescence.

L'intensité du phénomène s'accroît progressivement jusqu'à l'époque de la défervescence ; d'abord purement microscopique, la réaction devient bientôt visible à l'œil nu ; les pneumocoques s'agglomèrent sous l'aspect de grumeaux, puis de fragments pseudo-membraneux, puis enfin d'une véritable cupule.

La réaction agglutinante semblerait parfois faire défaut, si l'on s'en tenait à n'ensemencer qu'un échantillon *quelconque* de pneumocoque. A l'encontre, en effet, de la sécurité que présente une séroréaction positive, une expérience négative entraîne, avant d'être tenue pour définitive, le double desideratum suivant : la nécessité non seulement de recommencer l'épreuve les jours suivants, mais de mettre en culture, dans le sérum du malade, le pneumocoque prélevé au niveau de sa gorge.

Nous avons observé, maintes fois, qu'un sérum de pneumonique, qui n'agglutinait pas l'échantillon de pneumocoque de notre laboratoire (1), agglomérât par contre le pneumocoque que nous isolions de la bouche du malade auquel était faite la prise de sérum. Il n'y avait d'agglutination que précisément vis-à-vis du microbe même qui, selon la conception actuelle de la pathogénie de la pneumonie (infection le plus souvent autochtone), avait, par sa migration dans le poumon, créé la maladie.

Ces cas, où les deux échantillons microbiens en question sont si nettement différenciés par l'agglutination, sont d'ailleurs relativement rares (obs. XXV, XXVII, XXXVII). Le plus souvent, le même sérum agglutinait à la fois le pneumocoque de

(1) Pneumocoque retiré, il y a 3 ans, des crachats d'un pneumonique.

notre collection et celui du malade, mais à des degrés différents : toujours la réaction était plus marquée vis-à-vis du pneumocoque individuel. Ainsi, quand elle n'était qu'esquissée avec ce microbe, elle manquait totalement avec le pneumocoque de notre collection ; quand, l'intensité du pouvoir agglutinatif augmentant graduellement avec l'évolution de la maladie, on obtenait un résultat macroscopique avec le pneumocoque du malade, la réaction n'était encore visible qu'au microscope avec le pneumocoque de notre collection ; et c'est seulement quand le pouvoir agglomérant atteignait son maximum, que les deux échantillons microbiens étaient tous les deux agglutinés d'une façon égale, à l'œil nu (obs. XXIV).

Inversement, lors de la décroissance progressive de l'intensité de la réaction, c'était le pneumocoque de la gorge du malade qui conservait le dernier la faculté d'être agglutiné.

Dans la convalescence de la pneumonie, on peut de bonne heure assister à l'atténuation graduelle de la propriété agglutinante. Nos observations nous ont montré, souvent, la disparition précoce de cette propriété, qui diminue déjà au bout d'une semaine, mais qui peut persister un mois (obs. XLVIII), cinq semaines (obs. XI), peut-être même davantage.

La séroréaction pneumococcique, relativement si éphémère, ne permet donc pas, comme la réaction de Widal, un diagnostic rétrospectif à longue échéance. Cependant, si quelques jours seulement se sont écoulés depuis la fin de l'affection thoracique, on peut encore compter sur un résultat positif (obs. VIII, XIV et XXIII).

2° PNEUMONIES SECONDAIRES. — Egalement constante dans les pneumonies survenues au cours de la grippe, de la fièvre

typhoïde, la réaction agglutinante s'y présente, en général, avec une intensité marquée, et, dans la dothiéntérie, on peut retrouver dans le sérum la propriété d'agglutiner à la fois le pneumocoque et le bacille d'Eberth.

3° BRONCHOPNEUMONIES. — Dans les quatre cas de bronchopneumonie auxquels nous avons appliqué l'épreuve de la séroréaction pneumococcique, le résultat a été positif trois fois, négatif une fois. Dans ce dernier cas, l'autopsie nous a donné la raison de cette absence d'agglutination : les noyaux bronchopneumoniques ne contenaient que le streptocoque.

4° LÉSIONS PNEUMOCOCCIQUES SANS PNEUMONIE. — La séroréaction pneumococcique a donné des résultats constamment positifs dans 8 cas de lésions pneumococciques sans pneumonie concomitante. Il s'agissait, dans 4 cas, de pleurésie purulente ; dans 2 cas, d'endocardite infectieuse ; dans 1 cas, de catarrhe suffocant ; dans 1 cas enfin, présenté par MM. Widal et Lesné à la Société médicale des hôpitaux (obs. LIII), d'arthrite et de synovite à pneumocoques. L'agglutination avait pour caractère d'être remarquablement intense chez ces malades, sauf chez l'un d'eux où l'épreuve fut faite à une époque rapprochée de la mort.

Dans un des cas de pleurésie purulente, nous avons pu séparer, par décantation, une petite quantité de sérum du pus ; tandis que le sérum du sang du malade agglutinait macroscopiquement le pneumocoque, le sérum du pus ne laissait pas pousser le microbe. Mentionnons ici qu'il en était tout autrement dans 3 cas d'épanchement séreux parapneumonique chez des malades agglutinant fortement le pneumocoque : la sérosité pleurale permettait la culture du pneumocoque, qui, dans 2 cas (obs. XI et XXX) était agglutiné macros-

copiquement, et ne l'était pas dans le dernier (obs. LXXI).

5° SEPTICÉMIES PNEUMOCOCCIQUES TERMINALES. — Nous classons sous cette rubrique les cas où le pneumocoque n'est pas resté cantonné dans la lésion primitive (pneumonie, péritonite, etc.), et a envahi secondairement le sang de la circulation générale.

Ces formes d'infection pneumococcique, à physionomie clinique si particulière, se sont montrées également distinctes des pneumonies régulières par leur manière de se comporter au point de vue de la réaction agglutinante. Dans les 6 cas que nous apportons, la réaction manquait, quel que fût l'échantillon de pneumocoque ensemencé; dans un de ces cas seulement, elle était esquissée vis-à-vis du pneumocoque même du malade.

6° CAS TÉMOINS ET CAS D'INFECTION PNEUMOCOCCIQUE LARVÉE. — Les examens de contrôle que nous avons systématiquement pratiqués sur un très grand nombre d'individus sains ou atteints de lésions où le pneumocoque n'est certainement pas en cause, nous ont toujours donné un résultat négatif. Parmi ces cas témoins, ceux qui peuvent être considérés comme pathologiques relevaient de catégories très variées de maladies : lésions cutanées (gale, impétigo, acné); cardiopathies (asystolie, etc.); affections du système nerveux; néphrites chroniques; maladies infectieuses (fièvre typhoïde, blennorrhagie, érysipèle, rhumatisme articulaire aigu, méningite tuberculeuse, bronchite pseudo-membraneuse à streptocoques); éclampsie puerpérale, etc.

Il s'est cependant trouvé quelques cas où la réaction agglutinante, que nous nous attendions à voir manquer, était manifeste dans le sérum. Cette constatation imprévue a été

pour nous le point de départ de recherches systématiques dans les cas cliniques ultérieurs de même ordre.

C'est ainsi qu'un cas d'angine aiguë ayant présenté un jour une séroréaction pneumococcique positive, nous avons soigneusement étudié, à partir de ce moment, le sérum de tous les angineux qu'il nous a été donné d'observer.

Nos recherches ont porté sur 9 cas d'angine aiguë non diphtérique ; 9 fois la réaction fut positive : 6 fois, le pouvoir agglutinatif était assez intense pour que le sérum agglomérât macroscopiquement l'échantillon de pneumocoque de notre collection ; 3 fois, elle était plus faible, et ne pouvait être décelée qu'au microscope.

Signalons enfin un certain nombre de cas où le résultat positif de la séroréaction n'était pas pour nous surprendre, car il s'agissait d'affections dans l'étiologie desquelles peuvent intervenir plusieurs agents différents, parmi lesquels le pneumocoque.

C'est ainsi que nous avons constaté une réaction agglutinante positive dans 4 cas de grippe, 2 cas de purpura, 2 cas de tuberculose à forme pneumonique, 3 cas de granulie et 1 cas de tuberculose pulmonaire chronique de fièvre hectique.

7° PNEUMOPATHIE A MICROBE DIFFÉRENT, MAIS VOISIN DU PNEUMOCOQUE. — Un dernier cas d'agglutination obtenue suivant le procédé spécial au pneumocoque mérite de prendre place dans cet exposé de faits, bien que l'agent pathogène en cause soit un microbe un peu spécial, différent du pneumocoque commun par l'épreuve de l'agglutination et par ses caractères morphologiques et biologiques (obs. LXXXVI). C'est un diplocoque à grains non lancéolés, mais au contraire plus larges que longs, disposés presque toujours en assez longues

chaînettes dont les grains sont parfois de volume différent. Cultivé en sérum de lapin, milieu où le pneumocoque se développe en diplocoques, il conserve la disposition en chaînettes. Il est entouré d'une capsule remarquable par son énorme volume. Il se distingue enfin par la viscosité spéciale des exsudats expérimentaux qu'il provoque.

Ce microbe se comportait, dans le sérum de lapin agglutinant fortement le pneumocoque, ou dans le sérum des pneumoniques, comme il eût fait dans des sérums normaux. Ensemencé dans le sérum du malade de l'autopsie duquel il provenait, il présentait par contre, avec une grande netteté, la disposition en amas, caractéristique de l'agglutination microscopique. Le sérum de ce malade était sans action agglomérante sur l'échantillon de pneumocoque de notre collection.

CHAPITRE IV

Valeur pratique du phénomène ; essai de sérodiagnostic.

SOMMAIRE. — La séroréaction pneumococcique peut être utilisée en pratique dans les cas cliniques difficiles.

Enumération des cas où elle est venue confirmer ou éclairer le diagnostic : pneumonie à forme typhoïde ; bronchopneumonie ; lésions extrapulmonaires dues au pneumocoque, non accompagnées ou non précédées de pneumonie (pleurésie purulente latente, pleurésie médiastine, pleurésie diaphragmatique, bronchite capillaire, endocardite infectieuse, arthrite primitive). Résultats dans un cas de méningite de l'adulte, de péritonite subaiguë primitive.

Causes d'erreur ; restrictions.

En présence des faits relevés dans le chapitre précédent, il est naturel de se demander si ces données ne sont pas susceptibles d'une application pratique, et si l'on peut tirer, de l'examen du sérum des malades infectés par le pneumocoque, un élément utile à la clinique ; en d'autres termes, si l'on peut compter, en matière de pneumococcies, sur un sérodiagnostic analogue à celui de la fièvre typhoïde.

Dans le plus grand nombre des cas, les affections à pneumocoques sont faciles à diagnostiquer avec les seules ressources de la clinique. La pneumonie lobaire aiguë se reconnaît aisément par la constatation des signes physiques et l'analyse des crachats ; la ponction exploratrice suffit à déceler la nature des pleurésies à pneumocoques. Mais il est toute une

série d'affections, endocardites, méningites, bronchopneumonies, péritonites, etc..., qui relèvent fréquemment du pneumocoque, mais qui peuvent être engendrées par des agents pathogènes différents, et dans lesquelles il est difficile, souvent impossible, d'isoler le microbe qui en est cause.

Si la pneumonie franche, si même la pneumonie secondaire (associée à la grippe, à la fièvre typhoïde, etc.) sont le plus souvent assez caractérisées pour que le sérodiagnostic n'ait pas d'utilité pratique en pareille occurrence, et que la séroréaction n'ait alors qu'un intérêt purement scientifique, il est cependant des cas de pneumonie où la notion fournie par une réaction positive du sérum peut venir éclairer ou confirmer un diagnostic clinique. C'est ainsi que, dans certains cas de pneumonie adynamique à allure typhoïde, la constatation d'une réaction positive peut faire porter l'attention du côté du poumon et permettre ainsi d'établir le diagnostic exact de la maladie.

Chez un de nos malades (obs. XI), entré chez M. Landouzy avec le diagnostic de fièvre typhoïde, soigné pour cette affection avant son admission dans le service, le sérum n'agglutina pas le bacille d'Eberth, mais fournit, par contre, une forte agglomération macroscopique du pneumocoque. Il s'agissait d'une pneumonie à forme typhoïde, dont les signes devinrent plus nets les jours suivants. L'évolution de la maladie confirma donc, dans ce cas, la valeur pratique du sérodiagnostic.

C'est ainsi que certaines pneumonies centrales, certaines pneumonies abortives, qui auraient pu en imposer pour des congestions pulmonaires simples, agglutinent le pneumocoque avec une telle intensité que leur nature infectieuse ne

peut être mise en doute. Le sérodiagnostic nous a, de cette façon, permis de déterminer la nature microbienne de certains états pulmonaires, fluxions, congestions, lésions dans lesquelles les recherches bactériologiques récentes (1) tendent de plus en plus à déceler le rôle du pneumocoque.

Dans les bronchopneumonies, dont les agents pathogènes sont si difficiles à isoler pendant la vie, surtout chez les enfants, qui n'ont pas d'expectoration, le sérodiagnostic nous permet de dire si le pneumocoque est en cause (obs. XLVI, XLVII, XLVIII). Dans un cas, par exemple (obs. XLIX), où une réaction négative permettait de supposer que le pneumocoque ne jouait aucun rôle, l'autopsie est venue confirmer cette hypothèse, en nous montrant que le streptocoque était à l'état de pureté dans les noyaux bronchopulmonaires.

Le sérodiagnostic des bronchopneumonies serait évidemment d'une plus grande utilité, si, la sérothérapie venant à leur être appliquée, des sérums distincts devaient être opposés à des agents pathogènes différents.

La recherche de la séroréaction pneumococcique rendra surtout des services dans les cas de localisation extra-pulmonaire du pneumocoque, dans lesquels l'absence de pneumonie enlève au clinicien un des éléments capitaux de diagnostic. Ces lésions primitives peuvent être frustes ou latentes ; elles sont souvent, par leur siège, inaccessibles à l'investigation bactériologique directe ; la détermination même de ce siège ne constitue généralement pas un élément utile de diagnostic étiologique, puisque des agents pathogènes différents peuvent être incriminés.

(1) CARRIÈRE, Congestion idiopathique pulmonaire, *Revue de médecine*, 10 janvier 1899, p. 54.

Dans des cas cliniques difficiles, nous avons pu, grâce à la séroréaction pneumococcique, dépister une affection latente à pneumocoques, ou rectifier un diagnostic primitivement erroné.

Chez un vieillard asystolique, on pratiqua un jour, dans le service de M. Chauffard, une légère saignée (obs. LI). Nous ensemencâmes son sérum avec du pneumocoque, dans le but d'avoir un tube témoin, comparatif, à côté d'une culture en sérum de malade pneumococcique. Il se trouva que ce sérum de cardiaque présenta une agglutination microscopique très nette. Or, un examen plus approfondi de ce malade permit de découvrir une pleurésie purulente à pneumocoques, demeurée latente jusque-là.

Un malade (obs. LV) chez lequel M. Dieulafoy avait diagnostiqué une pleurésie médiastine, rendit par vomique un pus dont la nature bactériologique ne put pas être déterminée. La séroréaction, nettement positive, nous permit de mettre le pneumocoque en cause, et l'évolution ultérieure de la maladie (guérison après vomique, sans intervention chirurgicale) confirma cette hypothèse.

Chez une femme (obs. LVII) présentant au cours d'un rétrécissement mitral des phénomènes dyspnéiques avec accès paroxystiques très angoissants, on avait porté le diagnostic d'embolies pulmonaires. Le sérum de la malade agglutinait fortement le pneumocoque. L'autopsie montra qu'il s'agissait, non de foyers d'apoplexie, mais d'une pleurésie enkystée, diaphragmatique, à pneumocoques.

Dans un cas de méningite de l'adulte à évolution aiguë, le résultat négatif de la séroréaction nous fit pencher pour la nature non pneumococcique de la lésion : l'autopsie révéla

une méningite tuberculeuse. Il en fut de même dans un cas de péritonite qui, par ses allures cliniques (fièvre, aspect phlegmoneux de la région ombilicale), permettait de songer à la péritonite à pneumocoques ; l'agglutination avait toujours manqué : la laparotomie mit en évidence la nature tuberculeuse de la lésion péritonéale.

Les résultats obtenus dans un cas de bronchite capillaire (obs. LIV), d'endocardite infectieuse (obs. LVI), d'arthrite et synovite primitives (obs. LIII) nous montrent le parti qu'on pourra tirer de la recherche de la séroréaction pneumococcique dans certains cas d'interprétation étiologique obscure.

La conclusion qui se dégage immédiatement de l'analyse de tous ces faits, c'est que, dans certain nombre de circonstances, la séroréaction pneumococcique peut présenter une véritable utilité pratique.

Certains inconvénients tendent cependant à restreindre le champ de ses applications.

Si l'apparition de propriété agglutinante dans le sérum des malades est précoce dans un grand nombre de cas, il en est d'autres où elle est beaucoup plus tardive. Ainsi, dans la pneumonie franche, il est presque de règle de ne voir survenir le phénomène qu'au moment même de la défervescence. Parfois, c'est seulement dans les premiers jours de la convalescence que la réaction s'affirme avec netteté. Enfin, nous avons vu que les états particulièrement graves, où la résistance organique se laisse fléchir, où la septicémie est constituée, sont précisément ceux où la réaction peut n'être qu'éphémère (obs. LXII), manquer complètement, ou n'être que tellement ébauchée que sa constatation ne permet pas de trancher la difficulté du diagnostic.

Si, au point de vue scientifique, on peut affirmer que tout malade dont le sérum agglutine fortement le pneumocoque est sous le coup d'une infection évidente ou latente à pneumocoques, au point de vue pratique le sérodiagnostic des infections à pneumocoques est moins riche en conséquences utiles que la réaction de Widal dans la fièvre typhoïde.

Déjà, en ce qui concerne la technique, la nécessité de cultiver le pneumocoque dans un milieu spécial (le sang dilué) pour l'avoir toujours à sa disposition, de prélever le sérum en quantité suffisante, de pratiquer la culture dans une étuve à 37°, nous place dans des conditions plus désavantageuses que lorsqu'il s'agit de l'infection typhoïdique. Le bacille d'Eberth, en effet, est facile à conserver sur les milieux usuels, dans les laboratoires ; la réaction peut être faite extemporanément, sans culture à l'étuve, avec une simple goutte de sérum ou de sang.

D'un autre côté, le fait qu'un sérum peut ne pas agglutiner l'échantillon de pneumocoque dont on fait usage, et n'être agglomérant que vis-à-vis du pneumocoque prélevé dans la bouche du malade en observation, en d'autres termes la notion de la pluralité des échantillons de pneumocoques au point de vue de l'agglutination, vient encore rendre plus délicate la pratique courante du sérodiagnostic pneumococcique.

Bien entendu, un résultat négatif n'est qu'un signe de probabilité contre le diagnostic d'infection à pneumocoques ; cette probabilité paraît être d'autant plus grande que l'affection est d'une allure plus légère.

En tout cas, pour qu'elle acquière la valeur d'un élément de diagnostic, la séroréaction pneumococcique, plus encore

que la séroréaction éberthienne, ne doit pas demeurer une pure constatation de laboratoire. La réaction de Widal, lorsqu'elle est positive, exprime que l'organisme a été contaminé par le bacille typhique, et l'on conçoit, en raison de la spécificité de ce microbe, que cette notion puisse à elle seule trancher une difficulté de diagnostic. Il n'en est pas de même pour l'agglutination du pneumocoque. Du fait que le pneumocoque est un parasite permanent de la cavité bucco-pharyngée, nous nous trouvons vis-à-vis de ce microbe dans une situation bien différente que vis-à-vis d'un microbe qui, comme le bacille d'Eberth, vient de l'extérieur. L'organisme est pour ainsi dire constamment en butte aux attaques du pneumocoque salivaire. Que ce microbe vienne à relever sa virulence, une réaction amygdalienne va s'ensuivre, et la propriété agglutinante apparaîtra dans le sérum. C'est ce que nous a montré l'étude de la séroréaction dans les angines. On conçoit donc qu'il suffise de bien peu de chose pour que le sérum présente un léger degré de pouvoir agglutinant, au moins vis-à-vis du pneumocoque salivaire.

D'autre part, le pneumocoque est susceptible, selon les cas, d'être l'agent primordial et unique des maladies, ou de n'intervenir qu'à titre accessoire, comme agent d'infection secondaire ou d'infection combinée.

Le sérodiagnostic pneumococcique ne doit donc être qu'un des éléments du diagnostic général de la maladie ; il demande à être interprété et n'a de valeur pratique qu'entre les mains d'un clinicien.

CHAPITRE V

Appoint à la question du phénomène de l'agglutination en général.

§ 1. — Signification du phénomène de l'agglutination ; séropronostic.

SOMMAIRE. — Discussion sur la signification générale de l'agglutination
C'est une réaction d'immunité (Gruber) ; c'est déjà une réaction de la période d'infection (Widal) ; c'est une réaction de défense (P. Courmont).

La réaction est négative dans les infections pneumococciques très graves ; les agglutinations fortes et précoces sont l'apanage des cas favorables : séropronostic des infections à pneumocoques.

L'analyse des nombreux documents qu'il nous a été donné de réunir sur l'agglutination du pneumocoque nous met en mesure de prendre part à la discussion sur la signification générale de la réaction agglutinante, en particulier dans ses rapports avec l'infection ou l'immunité.

On se rappelle que Gruber faisait de la réaction agglutinante un signe d'immunité, lorsque M. Widal, la mettant en évidence dans le sérum des typhiques au cours même de la maladie, montra qu'elle est déjà une « réaction de la période d'infection » ; bien plus, qu'elle est loin d'être « nécessairement liée aux autres qualités acquises par le sérum au cours de l'infection ou de l'immunité » (Widal). Si, en effet, l'on veut pénétrer plus avant dans l'intimité du phéno-

mène, on est amené à reconnaître qu'il s'agit là d'une propriété toute spéciale, indépendante dans une certaine mesure des propriétés vaccinales et bactéricides du sérum.

L'étude comparative de la courbe du pouvoir agglutinant chez un grand nombre de typhiques, et de l'évolution de la maladie dans chaque cas particulier, a permis à M. P. Courmont (1) de conclure que la formation de substance agglutinante chez les typhiques paraît être une « réaction de défense » de la période d'infection. Le degré élevé de la courbe dans les formes simples, son ascension critique au moment où va se dessiner la défervescence, et, inversement, le peu d'élévation de cette courbe ou son abaissement prématuré dans les périodes de gravité et dans la plupart des formes sévères, plaide, d'après lui, en faveur de ce rôle de défense.

La courbe du pouvoir agglutinant devient alors un des éléments du pronostic général de la maladie. Atteint-elle un degré élevé, alors que la température commence à descendre (courbe en clocher), la guérison définitive est proche. La courbe est-elle basse, oscillante (surtout si le malade est à la fin du deuxième septenaire de la maladie), c'est le plus souvent l'indice d'une forme grave ou prolongée ; ou bien, si la forme est légère, c'est l'annonce d'une rechute probable. La chute de la courbe agglutinante, sans défervescence thermique, présage un mauvais pronostic (Courmont).

Ainsi, la réaction agglutinante apparaît comme une réaction de défense temporaire de l'organisme et son étude méthodique par les mensurations quotidiennes constitue un élément nouveau de pronostic (séropronostic de Courmont).

(1) P. COURMONT, *Société de biologie*, 24 juillet 1897, et Thèse de Lyon, 1897.

Cette notion, dégagée à propos de l'infection typhoïdique, peut-elle être généralisée, et se trouve-t-elle confirmée par nos observations d'agglutination pneumococcique ?

Il est un fait qui frappe immédiatement, c'est que, s'il est des observations où la réaction agglutinante a fait défaut, c'est toujours chez des malades qui présentaient un état grave et ne tardaient pas à succomber. La lecture de nos six cas terminés par septicémie pneumococcique mortelle est instructive à ce point de vue (obs. LVIII et suivantes); on peut dire qu'ils sont calqués l'un sur l'autre.

En opposition avec ce résultat, nous avons rencontré une agglutination très intense dans des cas de lésions pneumococciques relativement bénignes, localisées : arthrite et synovite (obs. LIII), pleurésie purulente primitive (obs. L et LV), angines aiguës simples.

Le maximum d'intensité de la réaction agglutinante est atteint, d'une façon générale, le jour où les symptômes critiques de la défervescence annoncent que la lutte s'est terminée à l'avantage de l'organisme. Et cette coïncidence d'apparition des deux phénomènes, début de la convalescence et summum de la courbe agglutinative, nous semble d'autant plus loin d'être purement fortuite que dans les pneumonies abortives, dont l'évolution peut être achevée en cinq jours, la séroréaction donne ordinairement un résultat positif plus précoce que dans les formes régulières de la maladie; le 3^e jour (obs. XV), le 4^e (obs. XVIII), le 5^e (obs. XXXIII).

Les agglutinations pneumococciques fortes et précoces sont l'apanage des cas qui se terminent par la guérison; inversement, une agglutination atténuée ou nulle comporte les plus grandes réserves. Dans un cas très démonstratif de

pneumonie franche à rechute, observé dans le service de M. Chauffard (obs. LXII), la réaction agglutinante, qui ne fut jamais très marquée, ne devint guère sensible que vers la fin de la première semaine, pour présenter son maximum pendant la période d'apyrexie, tout en restant microscopique ; lors de la rechute et de la localisation méningée mortelle, elle disparut complètement.

Ces faits s'accordent parfaitement avec la conception de M. Courmont. La réaction agglutinative, que M. Widal croit pouvoir considérer comme en rapport avec la protection de l'organisme, que, guidé par les mêmes idées, M. Courmont utilise pour le pronostic de la fièvre typhoïde, peut donc aussi constituer, dans une certaine mesure, un élément de pronostic des infections à pneumocoques, et est à ajouter aux notions déjà fournies par l'examen microscopique du sang (leucocytose, caractères du réticulum fibrineux, etc.).

Quant à l'essence même du phénomène de l'agglutination pneumococcique, nous estimons qu'il ne diffère pas, en principe, de celui de l'agglutination éberthienne.

Ce qui nous porte à penser que les deux phénomènes, bien que révélés par une technique différente, sont de même nature, c'est qu'un sérum présentant avec une intensité exceptionnelle le phénomène de l'agglutination du pneumocoque par le procédé de l'étuve que nous avons proposé, peut aussi donner une agglutination extemporanée entre lame et lamelle, par simple contact d'une goutte de sérum avec la culture. Ainsi, une goutte de sérum du malade de l'observation X a agglutiné, au bout d'une demi-heure, les pneumocoques en suspension dans deux gouttes de culture.

De même, nous avons obtenu une agglutination visible à l'œil nu, par la culture du pneumocoque dans une dilution d'une goutte de sérum très agglutinant (lapin Y) dans 50 gouttes de bouillon, comme dans l'un des procédés de l'étuve indiqués par M. Widal pour le sérodiagnostic éberthien.

Ainsi, l'agglutination pneumococcique ne présente pas de différence capitale avec l'agglutination typhoïdique. Les deux phénomènes doivent être de même ordre et sont susceptibles d'une même interprétation générale. Pour ce qui est du pneumocoque, s'il nous était permis de donner à notre tour une formule nouvelle de la signification de la réaction agglutinative, nous dirions qu'elle nous apparaît comme la signature biologique de la victoire de l'organisme.

§ 2. — Races pneumococciques et réaction agglutinante.

SOMMAIRE. — Question de l'unicité ou de la pluralité des races microbiennes. Application de la séroréaction agglutinante à la solution du problème : Gruber et Durham, Widal, Widal et Sicard, Achard et Bensaude (choléra), Widal et Nobécourt (colibacille), Nobécourt (diarrhée infantile).

Fixité des caractères de morphologie et de culture du pneumocoque, d'après notre observation personnelle ; mais échantillons distincts de pneumocoques vis-à-vis de l'agglutination.

Le sérum des individus infectés par le pneumocoque agglutine plus fortement le pneumocoque de la gorge du malade que tout autre échantillon (constatation en accord avec notre conception actuelle de la pneumonie, infection le plus souvent autochtone).

Un sérum doué d'un pouvoir agglutinatif très puissant agglomère presque tous les échantillons de pneumocoques ; variétés irréductibles.

L'étude de l'agglutination peut contribuer à élucider la

question de l'unicité ou de la pluralité des races du pneumocoque.

On sait combien est controversée cette notion des races microbiennes, qui se pose pour un grand nombre d'espèces : vibron cholérique, colibacille, streptocoque, pneumocoque, etc.

A ce point de vue, nous sommes à un véritable tournant de la bactériologie : les premiers procédés de diagnostic microbien, basés surtout sur la morphologie et les caractères de culture, ne sont plus suffisants, et l'emploi de méthodes nouvelles s'impose. Trois de ces méthodes, entre autres, ont donné des résultats particulièrement intéressants : l'épreuve de l'inoculation du microbe étudié à des animaux immunisés, le phénomène de Pfeiffer (transformation en granules), et le phénomène de l'agglutination *in vitro*.

Laissant de côté les deux premiers de ces procédés, qui n'entrent pas dans le cadre de notre travail, nous avons appliqué le dernier à l'étude des nombreux échantillons de pneumocoque que nous avons isolés.

Avant d'exposer nos recherches, il n'est peut-être pas inutile, pour apprécier la valeur générale de la méthode, de jeter un coup d'œil d'ensemble sur les résultats qu'elle a déjà fournis au diagnostic bactériologique.

Gruber et Durham ont signalé que le sérum des animaux immunisés contre le vibron cholérique agglutine seulement les vrais vibrions cholériques, tandis qu'il est sans action sur les vibrions pseudo-cholériques qui existent dans les eaux et dans les matières fécales. Leurs conclusions ont été confirmées par Pfeiffer et Kolle, Pfeiffer et Vagedes. M. Metchni-

koff n'accepte pas sans restriction la valeur diagnostique absolue du phénomène.

M. Widal, en montrant que la propriété agglutinante est une réaction qui apparaît déjà à la période d'infection (d'où la possibilité du *sérodiagnostic de la maladie*), a contribué en outre à rendre plus pratique le *diagnostic des microbes* par la séroréaction : point n'est besoin, en effet, de vacciner des animaux, ce qui est souvent difficile et toujours assez long ; il suffit de posséder un sérum de malade doué d'un pouvoir agglutinatif élevé, et de mettre ce sérum en présence de la culture du microbe dont on veut déterminer l'identité.

Cette application du sérodiagnostic a permis à MM. Widal et Sicard de voir que les divers échantillons de bacille d'Eberth (26 échantillons étudiés par eux), quelle que soit leur provenance, sont agglutinés à un taux sensiblement analogue par un même sérum de typhique. Cette égalité presque complète des divers échantillons de bacille d'Eberth vis-à-vis de la réaction agglutinante prouve une fois de plus, d'après ces mêmes auteurs, « qu'il est peu de germes aussi rigoureusement spécifiques et dont les échantillons soient aussi constamment semblables à eux-mêmes ».

La méthode de mensuration du pouvoir agglutinant leur a fourni, de plus, un moyen de séparer du bacille d'Eberth certains microbes qui, tels que le bacille de la psittacose (Gilbert et Fournier), avaient avec ce microbe un certain nombre de caractères morphologiques et biologiques communs (absence de propriétés fermentatives, etc.).

Des recherches de même ordre ont été entreprises par MM. Achard et Bensaude pour la séparation des races de vi-

brions cholériques. On sait combien il est difficile de séparer des vrais vibrions cholériques, certains vibrions trouvés dans le choléra nostras (Finkler et Prior), dans les matières fécales des individus sains, dans les eaux des rivières en dehors de toute épidémie.

MM. Achard et Bensaude ont vu que les échantillons de vibrion indien, ou de vibrions voisins, sont seuls agglutinés par le sérum des cholériques, tandis qu'au contraire, les vibrions tels que celui de Finkler et Prior, le vibrion avicide de Metchnikoff, le vibrion de Massouah, ne sont pas agglutinés.

MM. Widal et Nobécourt, Durham ont vu, d'autre part, que le vibrion indien n'est jamais agglutiné par les sérums préparés avec des vibrions aquatiques et inversement.

Pour les microbes qui vivent dans notre économie à l'état saprophytique, la question a encore plus d'importance. On se rappelle quelles polémiques a suscitées chez les bactériologistes la question de l'unité ou de la pluralité des races de streptocoque (Lingelsheim, d'Espine et Marignac, Marot, Veillon; — Widal et Bezançon, Lemoine).

Il en a été de même pour les colibacilles (Clado, Hallé, Albarran, Achard et Renaut, Gilbert et Lion, etc...)

La méthode du sérodiagnostic, non appliquée encore jusqu'ici au streptocoque, a donné déjà, en ce qui concerne les colibacilles, des résultats intéressants.

Durham a vu que le sérum d'un animal immunisé par un échantillon de colibacille agglutine cet échantillon, mais n'agglutine pas ou n'agglutine que faiblement les autres colibacilles. M. Achard a fait une constatation analogue dans un

càs. MM. Widal et Nobécourt ont montré, par des mensurations exactes du pouvoir agglutinatif des sérums, que les différents échantillons de colibacille, recueillis chez un homme sain ou malade, malgré leur aspect de similitude, sont complètement distincts.

Pour M. Nobécourt, qui a repris cette étude dans sa thèse de doctorat, l'agglutination ne permet pas de caractériser une race spéciale de colibacille particulière aux infections gastro-intestinales aiguës d'été des jeunes enfants. Contrairement à l'opinion de M. Lesage, le sérum de chaque enfant n'agglutine que le colibacille retiré des selles du malade et non le colibacille retiré d'un cas voisin.

Pour le pneumocoque, la question de la pluralité des races s'est posée à différentes reprises.

Banti a décrit quatre variétés de pneumocoques, qu'il ne différencie les uns des autres que par des caractères morphologiques et biologiques, ou des propriétés pathogènes de second ordre. Foa ne reconnaît que deux variétés principales : 1° une variété œdématogène, dans laquelle le microbe agit surtout sur place, infectant l'économie par ses toxines ; 2° une variété fibrinogène (méningocoque de Foa), essentiellement septicémique.

On a cherché aussi à distinguer des races différentes d'après la morphologie : l'une, constituée par un diplocoque petit, lancéolé, bien encapsulé ; l'autre, par un diplocoque dont les articles sont plus volumineux, arrondis, dont la capsule est parfois si peu nette que l'on se demande si elle ne fait pas défaut.

Cette distinction n'est pas admise, par contre, par M. Netter

ni par M. Mosny, qui professent plutôt une opinion uniciste.

Certains auteurs vont même jusqu'à faire rentrer le pneumocoque dans la classification des streptocoques (Pasquale).

Dans le poumon des tuberculeux, Ortnier a décrit, sous le nom de *micrococcus pneumoniæ*, un organisme pouvant offrir tous les intermédiaires entre le streptocoque typique et le pneumocoque typique.

D'un autre côté, M. Bordet (1) a expérimenté une variété de streptocoque qui, inoculé dans le péritoine des cobayes, s'entoure d'une auréole analogue à celle du pneumocoque.

Récemment, MM. Le Roy des Barres et Weinberg (2) ont isolé et étudié un microbe en chaînettes, encapsulé, qu'ils rangent dans le groupe des streptocoques, mais qui se rapproche singulièrement du pneumocoque.

L'étude comparative du nombre considérable d'échantillons de pneumocoque qu'il nous a été donné de cultiver, ne nous a jamais montré de différences de morphologie ou de culture sur lesquelles puisse être basée une distinction en races. De même, nos recherches nous permettent de ne pas accepter la division en deux variétés, proposée par Foa d'après l'expérimentation, un même échantillon de pneumocoque pouvant, par la simple exaltation de la virulence, présenter successivement les deux types de lésions que Foa considère comme caractéristiques et irréductibles.

L'agglutination, au contraire, semble au premier abord séparer des races distinctes. Nous avons vu qu'à côté d'une

(1) BORDET, *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1897, p. 177.

(2) LE ROY DES BARRES et WEINBERG, A propos de l'immunisation contre le streptocoque par le sérum de Marmorek, *Société de biologie*, 31 décembre 1898, p. 1208.

série de cas où le sérum agglutinait indifféremment le pneumocoque que nous possédions (échantillon N) et celui que l'on avait isolé de la gorge ou du poumon du malade, il en est d'autres où l'agglutination se fait sentir exclusivement sur le pneumocoque du malade, ou au moins est à peine esquissée lorsqu'on expérimente un autre échantillon de pneumocoque. Avec un sérum doué d'un pouvoir agglutinatif intense, on peut cependant arriver à impressionner presque tous les échantillons; le sérum du malade de l'observation XLIII pouvait agglutiner cinq échantillons différents de pneumocoque, mais un sixième échantillon était irréductible.

Ce fait de l'individualisme des pneumocoques, révélé par l'agglutination, cadre bien avec la conception actuelle de l'étiologie de la pneumonie, affection le plus souvent d'origine autochtone, due à la migration descendante du pneumocoque que chacun de nous héberge toujours (1) en sa gorge.

L'irréductibilité d'un échantillon vis-à-vis d'un sérum fortement agglutinant est cependant un fait assez rare pour que, s'il se produit, on soit dans l'obligation d'étudier le microbe de plus près dans ses autres propriétés. Dans un cas (obs. LXXXVI), l'absence d'agglutination nous a ainsi permis de dépister une variété microbienne spéciale, voisine du pneumocoque, et dont nous avons décrit, à la fin du chapitre III, les caractères distinctifs.

Le problème des races pneumococciques s'est de nouveau

(1) BEZANÇON et GRIFFON, Présence constante du pneumocoque à la surface de l'amygdale, *Société médicale des hôpitaux*, 15 avril 1898.

posé à propos du méningocoque isolé au cours de la récente épidémie parisienne de méningite cérébro-spinale, épidémie dénoncée et suivie depuis, de si près, par M. Netter. On sait que l'accord n'est pas fait au sujet de l'identité de divers échantillons microbiens qui, sous le nom de méningocoques, ont été observés dans la méningite cérébro-spinale épidémique. Cette affection relève-t-elle, comme on l'a cru d'abord, du pneumocoque commun, ou bien d'un microbe spécial tel que celui décrit par Weichselbaum sous le nom de *diplococcus meningitidis intracellularis*, ou tel que celui auquel Bonome a donné le nom de *streptococcus meningitidis*.

Profitant de l'épidémie courante, nous avons appliqué, dans deux cas de méningite cérébro-spinale, aux microbes isolés par nous, l'épreuve de la culture en sérum agglutinant. L'organisme pathogène, dans ces deux cas, n'était pas le pneumocoque commun; il en différait par le caractère suivant: quelle que fût la source du sérum dans lequel on le cultivait, il était toujours spontanément agglutiné, que le sérum provînt de personne saine ou atteinte d'affection à pneumocoques, ou qu'on utilisât le milieu de diagnostic du pneumocoque, le sérum de lapin (1). Dans ce dernier milieu, comme dans le sérum humain, le microbe se serait développé sous la forme de diplocoques, s'il avait appartenu à la race du pneumocoque commun.

Ce microbe qui, d'autre part, comme nous l'avons vu avec M. Chantemesse, peut cultiver sur la gélatine, est donc bien distinct du pneumocoque, et nous paraît devoir être identifié

(1) BEZANÇON et GRIFFON, Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque par la culture dans les sérums, *Société médicale des hôpitaux*, 9 décembre 1898.

avec le microbe décrit par Bonome sous le nom de *streptococcus meningitidis*.

Quant au *diplococcus meningitidis intracellularis* de Weichselbaum, que nous avons eu l'occasion d'étudier dans deux cas (1), il diffère tellement du pneumocoque, qu'il n'est pas besoin de faire appel à la réaction agglutinante pour le diagnostiquer.

Le fait que divers échantillons de pneumocoque ou de colibacille se comportent différemment en présence d'un même sérum agglutinant, implique-t-il que ces divers échantillons constituent autant de races pneumococciques ou colibacillaires distinctes ; autrement dit, la réaction agglutinante conserve-t-elle, pour les espèces saprophytiques, la même valeur de classification que pour les espèces pathogènes spécifiques ? Au début de nos recherches sur l'agglutination du pneumocoque (2), nous avons cru pouvoir parler de différenciation de races pneumococciques par la réaction agglutinante. Nous avons vainement recherché, depuis, si les lésions humaines, déterminées par les différents échantillons séparés par l'agglutination, ne différaient pas entre elles en quelque point ; si, pour prendre un exemple, la réaction agglutinante ne séparait pas le pneumocoque de la pneumonie franche de celui des pneumonies bâtarde, infectantes. Or, aucune classification n'a été possible, et, seul de l'analyse de nos observations, s'est dégagé ce fait que le sérum du malade agglutinait toujours davantage le pneumocoque qui avait dé-

(1) V. GRIFFON, Méningite cérébro-spinale à méningocoque de Weichselbaum, *Société de biologie*, 17 juin 1899 ; et G. DIEULAFOY, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1899, p. 324.

(2) BEZANÇON et GRIFFON, *Presse médicale*, 31 juillet 1898.

terminé la lésion, et que parfois même il n'agglutinait que cet échantillon.

Le terme de races nous paraît donc impropre aujourd'hui pour caractériser des variétés de pneumocoques décelées par l'agglutination. Ce n'est pas parce qu'un pneumocoque est agglutiné par un sérum, tandis qu'un autre ne l'est pas, qu'il appartient à une race distincte : car il faudrait alors admettre qu'il y a presque autant de races de pneumocoques que de sujets atteints d'infection pneumococcique.

La réaction agglutinante nous apparaît, pour les espèces saprophytiques, comme un réactif trop délicat pour servir de base à une classification ; elle sépare non pas des espèces, non pas même des races, mais des échantillons microbiens.

Pour ce qui est, en effet, de ces microbes saphrophytes, chaque échantillon acquiert, du fait de son séjour dans l'être qui l'héberge, une sorte d'individualité. Comme l'organisme humain sur lequel il vit, et dont il fait pour ainsi dire partie, il a des attributs particuliers.

Cette individualité ne se décèle ni par des caractères différents de morphologie ou de culture, ni par des lésions dissimilaires si le microbe devient pathogène. Quelle que soit sa source, le pneumocoque détermine dans le parenchyme pulmonaire une réaction pathologique toujours identique à elle-même, l'alvéolite fibrineuse. L'individualité de l'échantillon microbien ne se traduit que dans les réactions humorales, par des différences dans la séroréaction agglutinante, par exemple, et, peut-être aussi, par des réactions vaccinales distinctes.

§ 3. — L'agglutination dans les infections combinées.

SOMMAIRE. — Coexistence possible, dans un même sérum, de propriétés agglutinantes distinctes, sous l'action d'infections différentes. — Expériences de MM. Widal et Sicard, de MM. Widal et Nobécourt.

Confirmation clinique de ce fait. — Le sérum des malades peut agglutiner à la fois le bacille d'Eberth et le pneumocoque ; la symbiose des deux agents infectieux semble même exalter l'intensité de l'agglutination pneumococcique.

La réaction agglutinante a été utilisée pour l'étude des réactions humorales de l'organisme dans les infections combinées. D'expériences entreprises avec M. Sicard et avec M. Nobécourt, M. Widal (1) conclut que, lorsque des infections disparates se superposent chez le même individu, chacune d'elles impressionne les humeurs de l'organisme, pour son propre compte et à son heure. L'expérimentateur peut ainsi retrouver dans le sérum la marque de chacune de ces infections.

Nos études sur l'agglutination pneumococcique apportent à cette proposition, basée sur l'expérimentation, une confirmation clinique. Chez plusieurs malades atteints de pneumonie au cours d'une dothiéntenterie, nous avons pu constater à la fois, comme nous l'avons dit dans un précédent chapitre, et la réaction de Widal et l'agglutination du pneumocoque.

L'observation des faits nous a conduit, en outre, à cette constatation nouvelle que, dans les infections pneumococci-ques associées, non seulement la réaction agglutinante existe,

(1) WIDAL, Les associations microbiennes et les infections mixtes, *Congrès de médecine de Montpellier*, 13 avril 1898.

aussi marquée que lorsque le pneumocoque est seul en jeu, mais encore qu'elle semble se présenter à un degré plus accentué. Tandis que dans la pneumonie franche, primitive, la propriété agglutinante est d'une apparition relativement tardive et d'une intensité généralement moyenne, dans les pneumonies secondaires (survenant au cours de la grippe, de la fièvre typhoïde) le phénomène est précoce et le plus souvent très marqué. Nous avons observé, chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques type Weichselbaum (obs. LXXVI), une séroréaction pneumococcique positive dont l'autopsie révéla la source : un foyer d'engouement pulmonaire, tout récent, à pneumocoques légitimes, avait suffi à provoquer l'apparition de la réaction agglutinante au bout d'un temps relativement court, chez ce malade déjà sous le coup d'une autre affection.

Il semble que la symbiose microbienne, dont on connaît la propriété d'exaltation des virus, provoque une augmentation corrélative de l'intensité de la réaction agglomérante.

§ 4. — Infections pneumococciques larvées, révélées par la séroréaction.

SOMMAIRE. — Une séroréaction positive est comme la signature d'une infection pneumococcique actuelle ; mais celle-ci peut être latente ou larvée. L'épreuve, dans ce dernier cas, peut être révélatrice. Elle permet d'incriminer l'intervention du pneumocoque dans les angines aiguës ; dans la tuberculose aiguë (forme granulique, forme pneumonique) ou chronique (fièvre hectique) ; dans la grippe ; dans certaines variétés de purpura.

La complexité des infections nous apparaît plus grande à mesure que se perfectionnent nos moyens d'investigation.

Nous avons vérifié assez souvent l'absence de réaction ag-

glutinante dans le sérum des individus sains, ou des malades atteints d'infections aiguës ou de lésions chroniques, pour que la constatation d'une réaction positive énergique dans un sérum donné prenne l'importance d'un fait révélateur. L'agglutination pneumococcique, contrairement à l'agglutination éberthienne, étant relativement éphémère, il n'y a pas lieu le plus souvent de songer, en cette occurrence, que c'est là la trace d'une infection pneumococcique antérieure. Il est donc alors logique d'admettre que c'est là la signature d'une infection pneumococcique en activité ; mais celle-ci peut être latente, larvée.

Dans un certain nombre de cas, l'examen approfondi du malade nous a permis de dépister la lésion à pneumocoques, masquée par la prédominance des phénomènes généraux (obs. LI).

Dans une autre catégorie de cas, cette constatation matérielle est impossible, mais, à l'analyse, ces faits ne sont nullement incompatibles avec la notion d'une infection pneumococcique surajoutée. Ainsi, nous avons constaté à plusieurs reprises une séroréaction pneumococcique positive dans les angines aiguës, la tuberculose aiguë ou chronique, la grippe et une certaine variété de purpura.

Angines. — Nous avons exposé, au chapitre III, les résultats positifs fournis par l'étude du sérum dans les angines aiguës. L'existence de la propriété agglutinative dans ces cas ne doit pas nous étonner. Sans doute, on s'est habitué à considérer que le rôle primordial, dans la pathogénie de la plupart des cas d'angine aiguë non diphtérique, est joué par le streptocoque. Il ne faut cependant pas oublier que cette opinion n'est pas étayée sur des faits rigoureusement démon-

trés. La notion de la présence constante du streptocoque dans la cavité bucco-pharyngée (1), l'impossibilité de distinguer les streptocoques habituels de la gorge, des streptocoques pathogènes, impliquent la nécessité de reviser désormais le chapitre des angines dites à streptocoques (2).

On admet de plus en plus, aujourd'hui, la conception d'une étiologie polymicrobienne dans chaque cas d'angine aiguë. Le pneumocoque, hôte constant de la cavité pharyngée, peut donc intervenir alors, tout comme le streptocoque et les autres microorganismes de la bouche, et son activité se traduira par une réaction organique dont on peut trouver la marque dans le sérum du malade, la propriété agglutinative. On nous accordera qu'une modification humorale aussi délicate que celle-là a plus de valeur, au point de vue pathogénique, que la simple constatation d'un microbe à la surface d'une muqueuse où on le trouve normalement.

Tuberculose. — L'examen des faits nous a révélé également l'apparition de la propriété agglutinante au cours de certains processus de nature tuberculeuse.

Dans la granulie, trois fois (obs. LXXI, LXXII, LXXIII) le sérum a agglutiné le pneumocoque, indiquant ainsi la part que prend le pneumocoque dans le processus de la maladie. Le rôle de l'infection mixte dans la granulie a d'ailleurs été maintes fois démontré par les analyses bactériologiques. L'agent associé peut être le bacille d'Eberth (Kiener et Villard, Sardat et Villard, Babès et Kalindero, Guinon et Meu-

(1) WIDAL et BEZANÇON, *Soc. médicale des hôpitaux*, 18 mai, 1^{er} juin, 27 juillet 1894.

(2) WIDAL et BEZANÇON, Diverses variétés de streptocoques; insuffisance des caractères morphologiques et biologiques invoqués pour leur différenciation, *Arch. de méd. expérim.*, mai 1896.

nier) ; ce peut être aussi le pneumocoque ou le streptocoque, comme l'a vu Ortnier, qui a trouvé 8 fois ces microbes sur 9 cas de tuberculose miliaire aiguë ou subaiguë. On se rappelle aussi la fréquence des infections mixtes tuberculeuse et pneumococcique, dans la méningite de l'enfance (Netter, Babès), par exemple.

Dans la tuberculose pneumonique (pneumonie caséuse ou splénopneumonie) (obs. LXXIV et LXX), l'agglutination a été également positive. C'est là un fait intéressant, à rapprocher du rôle que certains auteurs ont fait jouer à la symbiose bacillo-pneumococcique dans l'évolution de cette forme de tuberculose pulmonaire. Rappelons seulement que Fränkel et Troje, sur 7 cas, ont trouvé 4 fois le bacille de Koch à l'état de pureté et 3 fois une infection mixte.

Dans la tuberculose pulmonaire chronique, dans le seul cas de fièvre hectique que nous ayons étudié, le sérum agglutinait aussi le pneumocoque (nous avons étudié comparative-ment des tuberculeux pulmonaires chroniques avec ou sans fièvre, sans déceler la propriété agglutinante dans leur sérum).

Ce fait peut contribuer à l'étude des infections secondaires chez les tuberculeux ; l'examen du sérum permettra de dire dans quelle mesure le pneumocoque est en jeu dans la production des phénomènes d'hecticité. On sait combien est encore controversée la question du rôle des infections secondaires dans la pathogénie de la fièvre hectique des tuberculeux, les uns, avec Pétruschky (1), avec Jakowski (2),

(1) PETRUSCHKY, Tuberkulose und Septikæmie, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1893, p. 317.

(2) JAKOWSKI, Sur les infections mixtes chez les tuberculeux, *Gazeta Lekarska*, 21 octobre 1893.

admettant une infection sanguine par les microbes émigrés des cavernes ; les autres auteurs n'ayant pu constater, par la culture du sang, la présence de ces microbes [Straus (1), Beco (2)]. La mise en évidence de la propriété agglutinante dans le sérum de ces malades permet de ne pas attribuer aux seules toxines tuberculeuses la production de la fièvre.

Grippe. — Dans 3 cas de grippe confirmée, la séroréaction pneumococcique a été positive. On se rappelle la fréquence de l'intervention du pneumocoque au cours des formes thoraciques de la grippe, fréquence telle qu'on a considéré un instant le pneumocoque comme l'agent principal de la maladie.

L'entrée en scène du pneumocoque, dans ces divers processus tuberculeux ou grippal, s'explique facilement par ce fait que le pneumocoque est là dans la cavité bucco-pharyngée, toujours prêt à envahir l'économie.

Purpura. — La réaction agglutinante était également positive dans deux cas de purpura (obs. LXVIII et LXIX). Bien qu'ici nous n'ayons pu mettre en évidence l'agent pathogène en l'isolant directement de l'organisme, nous pensons qu'il est légitime de faire relever ces deux cas d'une infection pneumococcique larvée, le rôle du pneumocoque dans la pathogénie du purpura ayant été maintes fois établi en ces dernières années (Legendre et Claisse) (3).

(1) STRAUS, Tuberculose et infections secondaires, *Semaine médicale*, 1894, n° 32.

(2) BECO, Fréquences des septicémies secondaires au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, *Revue de médecine*, 1899, p. 392.

(3) CLAISSE, Sur un cas de purpura à pneumocoque, *Archives de méd. expériment. et d'anat. path.*, 1891, p. 379.

La séroréaction pourra encore être utile pour dépister des infections dont la nature exacte est difficile à préciser, même à l'autopsie du malade.

Dans certaines infections, en effet, dues à des microbes saprophytes, tels que le staphylocoque, le colibacille, le proteus, qui sont les agents habituels des infections agoniques et cadavériques, la constatation post-mortem d'un de ces microbes dans les viscères n'implique pas forcément qu'il ait joué un rôle dans l'étiologie et l'évolution de la maladie.

La réaction agglutinante du sérum du sang prélevé à l'autopsie peut, par contre, témoigner, comme l'ont montré MM. Lannelongue et Achard pour le proteus (1), de l'existence d'une infection effectuée, et faire rejeter l'hypothèse d'un simple envahissement cadavérique.

De toutes ces constatations, il ressort que c'est surtout par l'étude systématique du sérum, qu'on arrivera à mieux connaître la complexité des processus, les infections larvées, non mortelles, non septicémiques, comme celles dont nous venons de donner des exemples.

(1) LANNELONGUE et ACHARD, *Académie des sciences*, 5 octobre 1896.

DOCUMENTS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX

A. — OBSERVATIONS CLINIQUES.

I. — Pneumonies lobales.

OBS. I. — *Pneumonie lobaire, puis pleurésie purulente et endocardite mitrale.* — Agglutination d'abord microscopique, puis macroscopique. — Femme de 54 ans, entrée le 30 janvier 1897, à l'hôpital St-Louis, service de M. Balzer, salle Lorry, lit n° 17.

Cardiaque depuis plusieurs années, syphilitique depuis 6 ans. Pneumonie de la portion inférieure du poumon gauche. Défervescence le 3 février. Sérum prélevé ce jour-là, ensemencé avec le pneumocoque N (1) : agglutination microscopique (amas de chaînettes enroulées, séparés par des espaces vides). Les jours suivants, le tube de sérum perd sa limpidité et présente un trouble blanchâtre croissant.

Nouvelle prise de sérum le 10 février, 7 jours après la défervescence. On prélève le sang au niveau d'une veine du coude. Le sérum ensemencé reste clair et ne se trouble nullement les jours suivants. A l'examen, on voit encore des chaînettes, mais celles-ci sont moins souvent en amas que dans la première culture. Enfin, il y a des diplocoques libres dans l'intervalle des chaînettes, et non plus le vide absolu si frappant lors de l'autre examen.

Ainsi, la culture dans le sérum de la malade convalescente tendait à prendre les caractères de la culture en sérum humain normal ; la force agglutinative s'affaiblissait.

Cependant, après quelques jours d'amélioration apparente, l'état de la malade redevenait grave. On allait prélever une troisième fois du sérum, lorsqu'elle vint à succomber.

(1) *Pneumocoque* N = échantillon de notre laboratoire.

A l'autopsie, on constata une pleurésie purulente à grand épanchement et des traces d'endocardite pneumococcique. (Les pièces ont été présentées à la Société anatomique) (1).

On aspira le sang des cavités du cœur; on laissa déposer les globules rouges; on décanta, et de cette façon on put avoir le sérum sans recourir à la filtration. Un tube de ce sérum,ensemencé et mis à l'étuve, présenta, au bout de 24 heures, une sorte d'exsudat pseudo-membraneux cupuliforme à la partie déclive du tube; un fragment de ce coagulum, écrasé entre deux lamelles, et coloré soit par le bleu phéniqué, soit par la méthode de Gram, apparut sous le microscope formé de gros amas de pneumocoques en chaînettes ou en diplocoques, avec quelques chaînettes isolées, très longues, flexueuses en S, en U, aux courbes arrondies comme le streptocoque.

OBS. II. — *Pneumonie du sommet.* — *Agglutination microscopique.* — Homme adulte entré à l'hôpital Lariboisière, service de M. Dreyfus-Brisac, pour une pneumonie du sommet droit.

Ce malade avait déjà fait une pneumonie en 1888.

Le sérum, prélevé le 21 février 1897, au 6^e jour de la pneumonie,ensemencé avec le pneumocoque N, présenta une agglutination microscopique: le sérumensemencé reste clair, et l'examen révèle des chaînettes flexueuses, très longues, puisqu'on en compte une de 80 grains.

OBS. III. — *Pneumonie du sommet.* — *Agglutination microscopique.* — Femme âgée, entrée à l'hôpital de la Pitié, service de M. Albert Robin, avec des signes d'hépatisation du sommet du poumon gauche. Sang prélevé dans la veine du coude, le 6 mars 1897, au 6^e jour de la pneumonie. Le sérum,ensemencé avec le pneumocoque N, présente une agglutination microscopique: il demeure clair, et, au microscope, on voit de longues chaînettes formées de 20 à 40 grains, flexueuses, en U, en S, en O, quelquefois enlacées deux par deux; pas de capsules, rares diplocoques, culture abondante.

(1) V. GRIFFON, Endocardite végétante à pneumocoques greffée sur une valvulite ancienne, *Bull. de la Société anat.*, juillet 1897, p. 622.

OBS. IV. — *Pneumonie franche. — Agglutination microscopique.*
— Homme de 22 ans, entré à l'hôpital Beaujon. Crachats rouillés, pneumonie de la base du poumon gauche.

Prise de sang au niveau de la veine du coude, le 12 mars 1897, au 7^e jour de la maladie, la veille de la défervescence.

Le sérum, ensemencé avec le pneumocoque N, demeure clair, et l'on voit, au microscope, des chaînettes longues, flexueuses, isolées ou enchevêtrées en tête de Méduse, avec quelques rares diplocoques.

OBS. V. — *Pneumonie droite ; mort par méningite. — Pneumocoques dans le sang. — Agglutination microscopique.* — B... Adèle, 53 ans, entrée à l'hôpital St-Louis, service de M. Balzer, salle Lorry, lit n° 23, le 15 avril 1897.

Pneumonie de la base du poumon droit, pneumocoques dans les crachats et dans le sang prélevé au niveau de la veine du coude.

16 avril. — Prise de sérum. Ensemencement avec le pneumocoque N : le milieu reste clair ; le pneumocoque pousse presque exclusivement en chaînettes droites ou flexueuses, comprenant jusqu'à 20 grains. Parfois les chaînettes se réunissent et s'enlacent comme pour former des amas.

20. — Défervescence incomplète ; le 21, apparition de phénomènes cérébraux ; mort.

A l'autopsie, hépatisation rouge du lobe inférieur et de la moitié antérieure du lobe moyen du poumon droit, avec quelques points en suppuration.

Méningite purulente de toute la surface du cerveau.

Analyse bactériologique du pus méningé et pulmonaire : pneumocoque pur.

On recueille le sang contenu dans le cœur, on le filtre pour obtenir le sérum, qu'on ensemence avec le pneumocoque N : agglutination microscopique, belles chaînettes flexueuses, isolées ou enchevêtrées, séparées par des espaces vides.

OBS. VI. — *Pneumonie gauche chez un alcoolique. — Agglutination microscopique.* — Bar..., 35 ans, soigné par le D^r Thérèse à Auteuil, pour une pneumonie intéressant les deux tiers inférieurs du

poumon gauche. Début le 6 décembre 1897 ; tentative de suicide le 12 décembre ; défervescence au 7^e jour, le 13 décembre.

Prise de sang dans la veine du coude, le 17 janvier ; sérum ensemené avec le pneumocoque N : agglutination microscopique, amas de pneumocoques séparés par des espaces vides.

OBS. VII. — *Pneumonie, agglutination apparaissant après la défervescence, esquissée seulement vis-à-vis du pneumocoque N, maxima vis-à-vis du pneumocoque du malade.* — Enfant de 15 ans, entré à l'hôpital de la Pitié, service de M. Thibierge, pour une pneumonie gauche.

Prise de sang le 2 janvier 1898, le 5^e jour de la maladie : le sérum, ensemené avec deux échantillons différents de pneumocoques (échantillon N et échantillon de bronchopneumonie infantile), n'agglutine pas.

Deuxième prise de sang après la défervescence, par piqûre du doigt. Le sérum, ensemené avec le pneumocoque N, se trouble ; on y voit des chaînettes longues ou courtes, isolées ou enchevêtrées ; en somme, agglutination microscopique.

Ce même sérum, ensemené avec le pneumocoque du malade (obtenu en cultivant simplement les crachats en sérum de lapin) fournit une agglutination macroscopique très nette (cupule).

OBS. VIII. — *Pneumonie ; hémiplegie ; artérite tibio-péronière ; agglutination microscopique persistant bien après la lésion pulmonaire, puis finissant aussi par disparaître.* — R... Marie, 54 ans, entrée à l'hôpital Laënnec, service de M. Merklen, salle Claude Bernard, lit n^o 20, le 29 octobre 1897.

Pneumonie du sommet du poumon droit. Hémiplegie droite.

La pneumonie guérit, mais la paralysie persiste, et l'on voit survenir la gangrène du pied droit.

Le sérum, prélevé le 1^{er} décembre, agglutine microscopiquement le pneumocoque N.

8 décembre. — Il n'agglutine plus.

La malade meurt le 10 décembre. A l'autopsie, plus de traces de pneumonie ; thrombo-artérite du tronc tibio-péronier droit.

Tous les organes, ensemencés, demeurent stériles. Les coupes histologiques de l'artère malade ne décèlent pas le pneumocoque.

En somme, l'agglutination seule témoignait, avant la mort, de la nature pneumococcique de la poussée aiguë d'artérite sur un vaisseau probablement touché par une altération chronique antérieure. Encore cette propriété agglutinative a-t-elle fini par disparaître dans les derniers jours de la vie.

OBS. IX. — *Pneumonie du sommet. — Agglutination tardive.* — R... Alice, 29 ans, entrée à Laënnec, service de M. Landouzy, salle Guersant, lit n° 6, le 28 novembre 1897.

Pneumonie du sommet gauche.

Défervescence le 29 novembre (7^e jour).

Crachats inoculés à une souris : mort en 25 heures.

Le sérum pris le 29 novembre n'agglutine pas.

Le sérum prélevé le 3 décembre agglutine microscopiquement le pneumocoque de la malade, et tend à agglutiner aussi le pneumocoque N.

12 décembre. — Le sérum agglutine déjà moins le pneumocoque de la malade et n'agglutine plus le pneumocoque N.

22. — Le sérum, prélevé par piqûre du doigt, ne présente plus aucun pouvoir agglutinatif.

OBS. X. — *Pleuro-pneumonie. — Agglutination microscopique.* — *Essai de dilutions.* — *La propriété agglutinante pneumococcique finit par disparaître.* — *La malade contracte une fièvre typhoïde, et son sérum prend la propriété d'agglutiner le bacille d'Eberth.* — W... Elisa, 27 ans, entrée à Laënnec, service de M. Landouzy, salle Guersant, lit n° 3, le 3 décembre 1897.

Pleuro-pneumonie de la base gauche.

Troubles mentaux (délire aigu) pendant plusieurs jours.

Le sérum, prélevé le 10 décembre, agglutine macroscopiquement le pneumocoque N (cupule en 2 fragments).

On essaye la dilution à une goutte de sérum pour 25, 50, 75 et 100 gouttes de bouillon et l'on porte à l'étuve : pas d'agglutination.

A une goutte de sérum pour 3 de bouillon, et culture à l'étuve, esquisse d'agglutination (longues chaînettes).

Le sérum agglutine microscopiquement un autre échantillon de pneumocoque (provenant de la malade de l'observation IX).

13 décembre. — Seconde prise de sérum ; agglutination macroscopique. Extemporaneément, un mélange de sérum et de culture de pneumocoque en sérum de lapin, à parties égales, donne des amas microscopiques au bout d'une heure de séjour entre lame et lamelle.

20. — Troisième prise de sérum. Agglutination macroscopique. Recherche de la réaction extemporanée : une goutte de sérum pour une et même deux gouttes de culture donne des amas microscopiques au bout d'une demi-heure. Si l'on augmente la dilution dans la proportion d'une goutte de sérum pour 3 gouttes de culture, pas d'agglutination, même au bout de trois heures.

27. — Quatrième prise de sérum. Agglutination macroscopique.

30. — Cinquième prise de sérum. Agglutination macroscopique.

La malade va au Vésinet en convalescence.

26 janvier 1898. — Sixième prise de sérum. Pas d'agglutination.

26 février. — N'agglutine toujours plus le pneumocoque, mais est prise de symptômes de fièvre typhoïde, et agglutine maintenant le bacille d'Eberth (réaction immédiate à 1 p. 50).

OBS. XI. — *Pneumonie à forme typhoïde. — Agglutination macroscopique ayant permis de rectifier le diagnostic primitif de dothiéntérie. — Ultérieurement, stomatite et angine pseudo-membraneuses à pneumocoques. — Recherche positive de la propriété agglutinante dans l'épanchement pleural* (1). — B..., Paul, 29 ans, entré à Laënnec, service de M. Landouzy, salle Grisolle, lit n° 3, le 11 janvier 1898, dans un état typhoïde des plus caractérisé.

Il a été soigné jusqu'à ce jour, chez lui, pour une fièvre typhoïde.

La dyspnée et la constatation de signes de congestion pulmonaire à la base droite font songer au pneumotyphus.

Mais le sérum n'agglutine pas le bacille d'Eberth ; il agglutine par

(1) V. GRIFFON, Obs. publiée in *Revue de médecine*, décembre 1899, p. 981.

contre très fortement (fragments pseudo-membraneux) le pneumocoque N.

L'évolution ultérieure de la maladie montre qu'il s'agit d'une pneumonie grippale à foyers successifs. Jamais la réaction de Widal n'a été trouvée positive et d'ailleurs tout, dans la suite, devait faire écarter l'hypothèse d'un pneumotyphus.

Une ponction exploratrice ramène, le 19 janvier, une certaine quantité de liquide citrin, très fibrineux, stérile, qui, ensemencé avec le pneumocoque N, donne une agglutination macroscopique un peu moins forte (fins grumeaux) que celle du sérum sanguin du malade.

Le 9 février, jour où le malade quitte l'hôpital, la réaction agglutinante du sérum est encore macroscopique.

Elle persiste encore, aussi accentuée, le 24 février,

OBS. XII. — *Pneumonie bilieuse.* — *Agglutination précoce ; macroscopique vis-à-vis du pneumocoque du malade, microscopique vis-à-vis du pneumocoque N.* — Par..., 33 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 10, le 30 mai 1898.

Pneumonie des deux tiers inférieurs du poumon gauche, au 2^e jour.

Légère teinte subictérique des conjonctives. Présence de pigments biliaires dans l'urine.

1^{er} juin. — Première prise de sérum (par ventouse scarifiée). Pas d'agglutination.

3. — Deuxième prise, agglutination microscopique du pneumocoque N, macroscopique du pneumocoque du malade.

4. — Troisième prise, même résultat.

5. — Herpès labial. Un nouveau foyer d'hépatisation se déclare à droite, à la base du poumon.

6. — Veille de la défervescence, quatrième prise de sérum par ventouse scarifiée. Agglutination macroscopique très nette (fragments pseudo-membraneux) du pneumocoque N.

OBS. XIII. — *Pneumonie traumatique.* — *Agglutination précoce, d'abord limitée au pneumocoque du malade, puis égale et macroscopique vis-à-vis des deux échantillons de pneumocoques.* — Lav... Gas-

ton, 48 ans, entre à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 6, le 3 juin 1898.

Le 31 mai, pendant que le malade travaillait, choc violent sur le côté droit de la poitrine. Quatre heures après, hémoptysie, frisson, céphalalgie, fièvre ; il garde le lit.

4 juin. — Adynamie, signes d'hépatisation de la partie moyenne du poumon droit ; on porte le diagnostic de pneumonie traumatique.

Les jours suivants, hémoptysies et crachats hémoptoïques. Défervescence complète le 8 juin.

On prélève le sérum à deux reprises, le 3 et le 6 juin.

Le sérum du 3 n'agglutine ni le pneumocoque N, ni le pneumocoque isolé récemment d'une pneumonie. Il agglutine par contre macroscopiquement le pneumocoque du malade (petits grumeaux).

Le sérum du 6 agglutine plus fortement que celui du 3 le pneumocoque du malade (fragments pseudo-membraneux) et agglutine au même degré le pneumocoque N (fragments pseudo-membraneux).

OBS. XIV. — *Convalescence de pneumonie. — Agglutination macroscopique.* — G..., 55 ans, entré à l'hôpital Cochin le 8 juin 1898, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 24, après la défervescence d'une maladie de poitrine qui l'a pris en bonne santé et qui a duré 8 jours.

Actuellement, les signes physiques sont encore perceptibles, quoique très atténués, à la base droite ; les signes fonctionnels et généraux ont disparu. Pas de fièvre ; 1 gramme d'albumine par litre dans l'urine.

Le sang est recueilli, le 9 juin, au niveau de la veine du coude. Il est encore très couenneux.

Le sérum agglutine macroscopiquement le pneumocoque N, et microscopiquement un échantillon de pneumocoque provenant d'une autopsie de pneumonie.

OBS. XV. — *Pneumonie abortive. — Agglutination précoce, diminution rapide de l'intensité du phénomène pendant la convalescence.* — W... Georges, 38 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Beau, lit n° 19, le 17 juin 1898.

Hépatisation de la partie antérieure du poumon droit, maximum des signes dans la région sous-mamelonnaire.

Crachats tuent la souris en 49 heures.

Déferescence dès le 5^e jour.

Prise de sérum le 18 juin (3^e jour), le 20 juin (5^e jour), le 22 et le 28 (ventouses scarifiées).

18. — Agglutination microscopique du pneumocoque N.

20. — Agglutination microscopique du pneumocoque N, macroscopique du pneumocoque du malade.

22. — Agglutination macroscopique du pneumocoque N.

28. — Le pouvoir agglutinatif s'atténue déjà, le sérum n'agglutine plus que microscopiquement le pneumocoque N.

OBS. XVI. — *Pneumonie chez un alcoolique.* — *Agglutination macroscopique précoce.* — Dr... Pierre, 49 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n^o 24, le 11 juillet 1898.

Pneumonie de la partie moyenne du poumon droit, au 5^e jour. Maximum des signes dans l'aisselle.

Ethylique avéré : tremblement, cauchemars, crampes dans les mollets.

Déferescence le 7^e jour (13 juillet).

Prise de sérum, par application de ventouses scarifiées, le 11 juillet (5^e jour), le 13 juillet (7^e jour) et le 18 (convalescence).

Agglutination macroscopique dans les trois épreuves (fins grumeaux).

•

OBS. XVII. — *Pneumonie centrale abortive.* — *Agglutination macroscopique.* — Dig... Alphonse, 49 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n^o 22, le 13 juillet 1898.

Début de la maladie le 10 juillet, par un grand frisson.

Actuellement, point de côté sous le mamelon gauche, expectoration visqueuse, température 39°6, traces d'albumine.

Diagnostic : pneumonie centrale gauche.

Déferescence précoce, le 5^e jour.

Sérum prélevé pendant la convalescence, le 18 juillet : agglutination macroscopique (grumeaux).

OBS. XVIII. — *Pneumonie abortive.* — *Agglutination macroscopique le 4^e jour, défervescence le 5^e jour.* — Ber... Louis, 40 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Beau, lit n° 6, le 12 août 1898.

Pneumonie de la base droite, au 4^e jour.

Prise de sérum par application d'une ventouse scarifiée ; agglutination microscopique.

Défervescence brusque le lendemain, 13 août.

OBS. XIX. — *Pneumonie suppurée.* — *Agglutination microscopique.* — Sic... Marie (nègresse), entrée à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Blache, lit n° 14, le 11 août 1898.

Pneumonie du sommet gauche.

Sérum prélevé le 13 août (ventouse) : agglutination microscopique.

Mort le 14 août.

Autopsie : hépatisation grise du lobe supérieur du poumon gauche.

OBS. XX. — *Pneumonie bilieuse.* — *Agglutination microscopique.* — Th... Ernestine, 39 ans, entrée à l'hôpital Cochin, salle Briquet, lit n° 14, le 10 août 1898.

Pneumonie de la base droite.

Teinte subictérique ; foie gros et douloureux.

Sérum prélevé par ventouse, le 13 août (veille de la défervescence) : agglutination microscopique.

OBS. XXI. — *Pneumonie congestive.* — *Défervescence en lysis.* — *Agglutination macroscopique pour le pneumocoque N, nulle pour un autre échantillon de pneumocoque.* — Bod... Marguerite, 33 ans, entrée à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Briquet, lit n° 19, le 2 novembre 1898.

Pneumonie de la partie moyenne du poumon gauche, souffle dans l'aisselle.

Expectoration congestive abondante.

Urine albumineuse.

Défervescence en lysis à partir du 7^e jour. Herpès le 4 et le 9 novembre.

Sérum prélevé par ventouse le 4 novembre (7^e jour) : agglutination macroscopique du pneumocoque N (cupule). Pas d'agglutination vis-à-vis d'un autre échantillon de pneumocoque provenant d'une autopsie de pneumonie.

Obs. XXII. — *Pneumonie franche.* — *Agglutination macroscopique du pneumocoque du malade, microscopique du pneumocoque N, négative pour un autre échantillon de pneumocoque.* — Di... Emile, 32 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n^o 21, le 9 novembre 1898.

Pneumonie de la partie moyenne du poumon droit, au 4^e jour ; souffle tubaire à la partie externe de la fosse sous-épineuse. Herpès labial ; traces d'albumine et d'urobiline dans l'urine.

Défervescence le 13 novembre (fin du 7^e jour de la maladie).

Sérum prélevé à quatre reprises, trois fois par ventouses scarifiées ; le sang est très couenneux, la fibrine forme une bordure autour de chaque caillot. Le 11 novembre, on prélève le sang dans la veine du bras, et on l'ensemence largement en bouillon : rien ne pousse.

Le sérum de la première prise (10 novembre, 5^e jour) n'agglutine ni le pneumocoque N, ni un pneumocoque d'une autre pneumonie (pneumocoque P).

Le sérum de la deuxième prise (11 novembre, 6^e jour) commence à agglutiner microscopiquement le pneumocoque N, et n'agglutine pas le pneumocoque P ; il agglutine par contre macroscopiquement (fragments pseudo-membraneux) le pneumocoque du malade (obtenu en inoculant les crachats à une souris).

Le sérum de la troisième prise (12 novembre, 7^e jour), veille de la défervescence, agglutine encore plus le pneumocoque du malade (cupule et fragments multiples), n'agglutine que faiblement le pneumocoque N (chainettes) et n'agglutine toujours pas le pneumocoque P.

Enfin le sérum de la quatrième prise, 13 novembre, jour de la défervescence, est un peu moins agglutinatif que celui de la veille.

Le pneumocoque du malade est agglutiné en grumeaux, et non plus en cupule ; le pneumocoque N apparaît au microscope sous la forme de courtes chaînettes ; et le pneumocoque P pousse très abondamment, mais toujours en diplocoques.

La raison de l'intensité moindre du phénomène le jour de la défervescence peut être trouvée dans ce fait que le sérum prélevé par ventouse était, ce jour-là, contaminé. L'ensemencement comparatif sur gélose du sérum de la veille et du sérum du jour de la défervescence a montré en effet que le second était impur. Les impuretés du sérum paraissent donc gêner, amoindrir la réaction agglutinante, sans cependant l'empêcher de se produire.

OBS. XXIII. — *Pneumonie abortive, après la défervescence ; diagnostic rétrospectif établi par l'agglutination, négative pour le pneumocoque N, macroscopique pour le pneumocoque du malade.* — G..., 67 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, lit n° 19, le 14 novembre 1898.

A été pris brusquement, le 9 novembre, d'un grand frisson, avec point de côté sous le mamelon droit.

Actuellement, 13 novembre, 6^e jour, la défervescence est effectuée (température 37° 6, pouls 76); mais on trouve encore les signes physiques suivants : souffle tubaire au niveau de la limite antérieure de l'aisselle droite ; râles sous-crépitants fins, par bouffées, dans l'aisselle.

Le sérum, prélevé le 16 novembre, agglutine macroscopiquement (cupule) le pneumocoque du malade, et n'agglutine pas l'échantillon N.

OBS. XXIV. — *Pneumonie franche ; agglutination d'abord microscopique, puis macroscopique du pneumocoque du malade ; agglutination plus tardive du pneumocoque N.* — Gui..., 40 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, lit n° 3, le 12 décembre 1898.

Pneumonie du sommet droit, au 2^e jour.

Défervescence en deux temps, le 17 et le 18 décembre.

Sang prélevé à 4 reprises :

Le 14 décembre (4^e jour). — Début d'agglutination microscopique du

pneumocoque provenant des crachats du malade ; pas encore d'agglutination du pneumocoque N.

Le 17 (7^e jour, début de la défervescence). Agglutination macroscopique du pneumocoque du malade, microscopique seulement du pneumocoque N.

Le 18 (8^e jour) et le 19 (lendemain de la défervescence). Agglutination égale, macroscopique (grumeaux), des deux échantillons de pneumocoque.

OBS. XXV. — *Pneumonie ; agglutination macroscopique du pneumocoque de la maladie, négative vis-à-vis du pneumocoque N. — Atténuation précoce du pouvoir agglomérant.* — Don... Emilie, 34 ans, entrée à Cochin, service de M. Chauffard, salle Blache, lit n^o 8, le 19 décembre 1898.

Pneumonie de la partie moyenne du poumon droit, au 6^e jour.

Défervescence le 22 décembre, le 9^e jour.

Sang prélevé le 21 décembre (veille de la défervescence) : le sérum n'agglutine pas le pneumocoque N, mais agglutine macroscopiquement (grumeaux) le pneumocoque isolé de la gorge de la malade.

Une nouvelle prise de sang est faite le 27 décembre (5 jours après la défervescence) : le sérum n'agglutine toujours pas le pneumocoque N ; et l'agglutination du pneumocoque de la malade n'a plus la même intensité ; déjà, au bout de six jours, elle n'est plus que microscopique.

OBS. XXVI. — *Pneumonie du sommet ; agglutination macroscopique précoce.* — Co... Marie, 44 ans, entrée à Cochin, service de M. Chauffard, salle Blache, lit n^o 6, le 26 décembre 1898.

Pneumonie du sommet droit, au 5^e jour.

Défervescence le 9^e jour.

Prise de sang le 27 décembre (6^e jour), par l'application de ventouses scarifiées : le sérum agglutine macroscopiquement (grumeaux) le pneumocoque N.

OBS. XXVII. — *Pneumonie ; expectoration hémorrhagique ; agglutination tardive, macroscopique pour le pneumocoque de la maladie, négative pour le pneumocoque N.* — Rod.... 46 ans, entré à Cochin,

service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 20, le 2 janvier 1899.

Pneumonie de la partie moyenne du poumon droit, au 5^e jour.

Crachats visqueux, rougeâtres, hémorrhagiques. Pas de bacille de Koch. Quelques pneumocoques.

Défervescence en 2 temps, le 7^e jour.

Sérum prélevé à 4 reprises :

Le 2 janvier (5^e jour). Pas d'agglutination.

Le 4 (7^e jour). Pas d'agglutination.

Le 6 (surlendemain de la défervescence). Pas d'agglutination du pneumocoque N ; agglutination microscopique du pneumocoque retiré des crachats du malade.

Le 8 (4^e jour de la convalescence). Pas d'agglutination du pneumocoque N ; agglutination macroscopique du pneumocoque du malade.

OBS. XXVIII. — *Pneumonie.* — *Agglutination au début de la convalescence.* — Big... Adolphe, 34 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Beau, lit n° 21, le 3 février 1899.

Pneumonie des deux tiers inférieurs du poumon droit.

Défervescence du 8 au 9 février.

Le 4 février, une ponction du poumon permet d'obtenir une culture de pneumocoque à l'état de pureté.

Le sérum est prélevé à trois reprises ; le 4 février, il n'agglutine ni le pneumocoque du malade, ni le pneumocoque N.

Le 8 (avant la défervescence), même résultat négatif.

Le 11 (deux jours après la défervescence), agglutination macroscopique du pneumocoque du malade, microscopique très faible du pneumocoque N.

Le pneumocoque de ce malade, ensemencé dans le sérum très agglutinant d'un pneumonique, et dans le sérum également agglutinant d'un lapin vacciné contre le pneumocoque N, n'est pas agglutiné.

OBS. XXIX. — *Pneumonie bilieuse ; agglutination progressivement croissante jusqu'à la défervescence, macroscopique au début de la convalescence.* — Car... Henri, 31 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 5, le 8 février 1899.

Pneumonie de la partie moyenne du poumon droit, au 5^e jour.

Subictère, gros foie. Dans l'urine, albumine et pigments biliaires.

Défervescence le 9^e jour.

Sérum prélevé à trois reprises : le 8 février (5^e jour), début d'agglutination microscopique du pneumocoque N.

Le 10 (7^e jour), agglutination microscopique vraie.

Le 13 (lendemain de la défervescence), agglutination macroscopique (cupule).

OBS. XXX. — *Pneumonie double. — Agglutination le jour de la défervescence. — Epanchement pleural séreux agglutinant le pneumocoque.* — Br... Jules, 25 ans, entre à Laënnec, service de M. Landouzy, salle Grisolle, lit n° 4, le 26 janvier 1898.

Pneumonie de la base gauche, au 2^e jour ; début brusque.

Le 27 janvier, herpès labial.

28 (4^e jour). — Examen du sérum : pas d'agglutination.

30. — L'hépatisation a gagné un peu en hauteur et occupe maintenant les deux tiers inférieurs du poumon droit.

Apparition d'un second foyer pneumonique à la partie moyenne du poumon droit, vers l'aisselle. Etat grave ; subictère des conjonctives.

31. — Défervescence (7^e jour) : agglutination microscopique du pneumocoque N, et du pneumocoque de la gorge du malade.

Le 1^{er} février (lendemain de la défervescence), agglutination microscopique du pneumocoque N, macroscopique du pneumocoque du malade.

Apyrexie ; puis, au bout de 4 jours, la température remonte. Matité en zona et silence respiratoire à la partie moyenne du poumon gauche.

9. — Ponction exploratrice : liquide séro-fibrineux.

11. — Nouvelle aspiration de sérosité ; ensemencement en sérum de lapin ; rien ne pousse.

16. — 4^e prise de sang ; le sérum agglutine macroscopiquement les deux échantillons de pneumocoque mais un peu plus fortement (cupule) celui du malade.

La sérosité pathologique pleurale agglutine macroscopiquement (grumeaux) le pneumocoque de la maladie, mais n'agglutine pas le pneumocoque N.

25. — Le malade sort guéri. Son sérum n'agglutine plus le pneumocoque N, mais agglutine encore, bien qu'un peu moins (fragments), le pneumocoque du malade.

OBS. XXXI. — *Pneumonie*. — *Pleurésie purulente post-pneumonique*. — *Agglutination macroscopique*. — Femme entrée le 5 mars 1898, service de M. Chauffard, hôpital Cochin, salle Blache, lit n° 16.

Pneumonie grippale à foyers multiples.

Le 7 mars, prise de sang. Le sérum agglutine macroscopiquement (fragments pseudo-membraneux) le pneumocoque N et le pneumocoque de la gorge de la malade.

15. — Pleurésie purulente droite.

Ponction exploratrice : pus à pneumocoque pur.

Le 17, 2^e prise de sang. Le sérum agglutine de la même façon (macroscopiquement) le pneumocoque N et le pneumocoque du pus pleural.

OBS. XXXII. — *Pneumonie à forme typhoïde*. — *Agglutination microscopique du pneumocoque N*. — D... Désiré (nègre), 25 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 4, le 24 mars 1898.

Pneumonie au 7^e jour ; état typhique prononcé.

Réaction de Widal négative.

Déferescence brusque le 26 mars (9^e jour).

Le 27. — Sérum prélevé par ventouses scarifiées : agglutination microscopique du pneumocoque N. On n'a pas expérimenté le pneumocoque de la gorge du malade.

OBS. XXXIII. — *Pneumonie centrale abortive.* — *Agglutination microscopique.* — *Disparition presque complète de la propriété agglomérente un mois après.* — M..., 40 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 20, le 18 avril 1898.

Pneumonie centrale de la partie moyenne du poumon droit; éthylisme, facies congestif, crachats rouillés, frisson, point de côté.

Le 21 avril. — Défervescence (5^e jour), sans que le souffle tubaire ait pu être perçu.

Prise de sérum par ventouses scarifiées le jour de la défervescence; agglutination microscopique du pneumocoque N.

Le 25. — Même degré d'agglutination (4 jours après).

Un mois après, le 20 mai, le sérum n'agglutinait presque plus.

OBS. XXXIV. — *Pneumonie franche.* — *Agglutination macroscopique la veille de la défervescence.* — Hôpital Cochin, service de M. Chauffard, homme adulte entré le 18 avril 1898, lit n° 4, salle Chauffard.

Pneumonie franche de la partie moyenne du poumon droit. Défervescence le 20 avril (7^e jour).

Sang prélevé au niveau de la veine du coude, le 19 avril. Ensemencé en sérum de lapin, il demeure stérile: pas de pneumocoques dans le sang. Le sérum du malade, ensemencé avec le pneumocoque N, agglutine macroscopiquement (grumeaux).

OBS. XXXV. — *Pneumococcie pulmonaire (hépatisation grise), péricardique et endocardique (aortique).* — *Agglutination microscopique du pneumocoque N, macroscopique du pneumocoque de la maladie.* — Ym... Alexandre, 54 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 3, le 4 mai 1898.

Saigné largement le lendemain, à 10 heures du matin; mort à 11 heures 1/2.

AUTOPSIE. — Hépatisation grise de tout le poumon droit, excepté des languettes antérieures. Péricardite adhésive. Endocardite végétante au niveau d'une des valves sigmoïdes aortiques.

Le sérum de la saignée est utilisé au point de vue de l'agglutination; il agglutine microscopiquement le pneumocoque N, macroscopiquement le pneumocoque N.

piquement (fragments pseudo-membraneux) le pneumocoque retiré du poumon à l'autopsie.

OBS. XXXVI. — *Pneumonie centrale ; agglutination d'abord microscopique, puis macroscopique.* — J..., 45 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 19, le 4 mai 1898.

Pneumonie de la base du poumon droit, sans que le foyer affleure la plèvre (pas de souffle, mais râles sous-crépitaux, herpès labial, crachats rouillés, albuminurie).

Le sérum agglutine le pneumocoque N, microscopiquement le 5 mai, macroscopiquement le 6, le 7, le 9, le 18 et le 31 mai.

OBS. XXXVII. — *Pneumonie du sommet. — Pas d'agglutination du pneumocoque N. — Agglutination macroscopique du pneumocoque de la maladie, à partir du jour de la défervescence.* — B... Désiré, 57 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Briquet, lit n° 17, le 6 mai 1898.

Pneumonie du sommet droit.

Crachats inoculés à une souris : mort, en 36 heures, de septicémie pneumococcique.

Défervescence le 11 mai (9^e jour).

Sérum étudié à 5 reprises au point de vue de l'agglutination.

7 mai (5^e jour). — Pas d'agglutination.

10 (veille de la défervescence). — Pas d'agglutination, ni du pneumocoque N, ni du pneumocoque du malade.

11 (jour de la défervescence). — Pas d'agglutination du pneumocoque N, mais agglutination macroscopique (grumeaux) du pneumocoque du malade.

13. — Même résultat, agglutination du pneumocoque du malade encore plus intense (cupule).

19. — Même résultat, agglutination du pneumocoque du malade un peu moindre (fragments multiples); toujours pas d'agglutination du pneumocoque N.

OBS. XXXVIII. — *Pneumonie gauche.* — *Agglutination d'abord microscopique (défervescence), puis macroscopique (convalescence).* Rab... Clémence, 23 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 20, le 30 mars 1899.

Pneumonie de la base gauche, au 2^e jour. Les jours suivants, le foyer s'étend un peu vers l'aisselle.

Défervescence en deux temps, le 7^e jour (4 avril).

Le 31 mars (3^e jour). — Première prise de sérum : pas d'agglutination.

Le 3 avril (6^e jour, veille de la défervescence). — Deuxième prise de sérum, agglutination microscopique du pneumocoque N.

Le 4. — (7^e jour, défervescence). Troisième prise : même résultat.

Le 7. — Quatrième prise de sérum. Agglutination macroscopique du pneumocoque N.

OBS. XXXIX. — *Pneumonie droite.* — *Agglutination tardive (pendant la convalescence).* — Ling... Adèle, 66 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 7, le 24 mai 1899.

Pneumonie de la partie moyenne du poumon droit, au 6^e jour. Maximum des signes physiques à la partie externe de la fosse sous-épineuse.

Herpès naso-labial.

Défervescence dans la nuit du 25 au 26 mai (fin du 7^e jour).

Le 24 mai. — Première prise de sérum (ventouses scarifiées) : pas d'agglutination du pneumocoque N.

Le 29. — (Convalescence). Deuxième prise de sérum : agglutination macroscopique très nette du pneumocoque N.

II. — Pneumonies secondaires.

OBS. XL. — *Pneumonie au cours de la grippe.* — *Agglutination macroscopique du pneumocoque de la lésion, exclusivement.* — *Résultat négatif avec deux autres échantillons de pneumocoque.* — Mme But..., 31 ans, entrée à l'hôpital Laënnec, service de

M. Landouzy, salle Guersant, lit n° 15, le 20 décembre 1897, pour des phénomènes de grippe qui ont débuté le 15 décembre.

Depuis le 19 décembre, fluxion pulmonaire droite.

Le 21 décembre, signes très nets de pneumonie dans la région de l'aisselle droite ; expectoration abondante, non rouillée. Première prise de sang, à l'aide de quatre ventouses scarifiées appliquées *loco dolenti*. Le sérum,ensemencé avec le pneumocoque N, n'agglutine pas.

22. — Deuxième prise de sang par piqûre du doigt. Le sérum, ensemencé avec le pneumocoque N, n'agglutine pas.

24. — Troisième prise de sang par piqûre du doigt. L'ensemencement du sérum avec le pneumocoque N donne un résultat négatif au point de vue de l'agglutination. La culture, en ce même sérum, du pneumocoque isolé à l'autopsie de la souris qui a succombé après l'inoculation des crachats de la malade, décèle une agglutination macroscopique des plus nettes : sérum clair, cupule pseudo-membraneuse au fond du tube.

Déferescence graduelle de la maladie, le 26 décembre.

30. — Quatrième prise de sang dans la veine du coude. Le sérum agglutine à l'œil nu le pneumocoque de la malade (cupule membraneuse) ; par contre, ensemencé avec un pneumocoque isolé d'un cas de broncho-pneumonie infantile, il ne donne qu'une faible ébauche d'agglutination microscopique (sérum très troublé, culture abondante de diplocoques et de chaînettes).

OBS. XLI. — *Fièvre typhoïde, complication pulmonaire. — Superposition de la séroréaction éberthienne et de la séroréaction pneumococcique (agglutination macroscopique).* — Hôpital de la Pitié, service de M. Albert Robin ; homme entré pour une fièvre typhoïde.

Congestion pulmonaire au cours du troisième septenaire.

Sérum apporté par mon collègue Coyon, le 11 mai 1898, dès le début de la complication.

Réaction de Widal positive. Pas d'agglutination du pneumocoque N.

Le 12 mai, deuxième prise de sérum : pas d'agglutination.

Le 13. — Troisième prise de sérum : agglutination macroscopique (fragments pseudo-membraneux) du pneumocoque N.

OBS. XLII. — *Pneumonie post-typhoïdique ; agglutination microscopique du pneumocoque retiré de la gorge du malade.* — Jeune homme atteint de fièvre typhoïde, observé au bastion 29, service de M. Chantemesse, sérum prélevé par mon collègue Millet.

Complication pulmonaire survenue pendant la convalescence de la dothiëntérie ; signes de pneumonie.

Sérum prélevé à deux reprises, le 5 novembre 1898 et le 14 novembre : il agglutine microscopiquement le pneumocoque isolé de la gorge du malade, et n'agglutine pas le pneumocoque N.

OBS. XLIII. — *Pneumonie chez un grippé ; agglutination macroscopique.* — *Etude de l'agglutination sur plusieurs échantillons différents de pneumocoque.* — Ch... 30 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 2, le 19 décembre 1898.

Bronchite grippale depuis 15 jours.

Pneumonie à marche ascendante, ayant débuté le 12 décembre par la base droite, occupant actuellement le sommet.

Déferescence le 21, au 9^e jour.

Sang prélevé à trois reprises (la veille de la défervescence, le jour de la défervescence, et 3 jours après) ; le sérum agglutine macroscopiquement, les trois fois, le pneumocoque N et le pneumocoque retiré des crachats du malade.

Le sérum de la troisième prise, très agglutinant, est expérimenté, en outre, sur quatre autres échantillons de pneumocoque.

1^o Pneumocoque d'autopsie de pneumonie (agglutination macroscopique).

2^o Pneumocoque de la gorge d'un cas de granulie (agglutination microscopique).

3^o Pneumocoque de la gorge d'un cas récent de pneumonie (agglutination microscopique).

4^o Pneumocoque d'un cas de méningite avec pneumonie (agglutination négative).

OBS. XLIV. — *Pneumonie chez un grippé. — Agglutination d'abord microscopique, puis macroscopique.* — Al..., 40 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, lit n° 3, le 16 janvier 1899.

Grippe depuis trois semaines.

Début brusque de la pneumonie il y a trois jours (base du poumon droit).

Sérum prélevé à deux reprises, le 17 et le 19 janvier.

Première prise, agglutination microscopique du pneumocoque N.

Deuxième prise, agglutination macroscopique.

OBS. XLV. — *Fièvre typhoïde compliquée de pneumonie gauche. — Séro réaction éberthienne et séro réaction pneumococcique.* — M... Georges, 16 ans, entré à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle St-Christophe, lit n° 4, le 15 juillet 1899.

Fièvre typhoïde au 6^e jour, température très élevée.

Réaction de Widal positive.

A partir du 22 juillet (13^e jour), pneumonie des deux tiers inférieurs du poumon gauche : souffle tubaire, pas d'expectoration.

Le 24. — Prise de sang par ventouses scarifiées ; recherche de la séro réaction pneumococcique : agglutination microscopique du pneumocoque N.

La maladie continue à évoluer sans trop de gravité.

Déferescence lente en lysis.

III. — Bronchopneumonies.

OBS. XLVI. — *Bronchopneumonie. — Deux foyers successifs. — Agglutination macroscopique.* — J... Joséphine, 56 ans, entrée à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Briquet, lit n° 13, le 9 novembre 1898.

5 novembre. — Premier foyer de bronchopneumonie.

Le 10. — On constate encore quelques râles sous-crépitaux dans la fosse sus-épineuse droite.

Apyrexie jusqu'au 11 novembre. Ce jour-là, un nouveau foyer se déclare à la partie moyenne du poumon droit ; la température se

maintient 24 heures au-dessus de 40°, et descend en lysis les jours suivants.

Le 11 et le 13, prise de sérum par ventouses : agglutination macroscopique (grumeaux) du pneumocoque N.

OBS. XLVII. — *Bronchopneumonie*. — *Agglutination microscopique*. — Be... Marie, 40 ans, entrée à Cochin, salle Briquet, lit n° 10, le 20 avril 1898.

Bronchite ; expectoration muco-purulente.

17 avril. — Aggravation.

Le 21. — On constate un foyer de bronchopneumonie au niveau de la base du poumon gauche. Première défervescence le 22 avril ; puis, le 23, apparition d'une nouvelle localisation au niveau de la partie moyenne du poumon.

Défervescence complète, en lysis, le 25 avril.

Examen du sérum à 3 reprises : le 22 avril, le 24 et le 25. Agglutination microscopique du pneumocoque N dès la première épreuve.

OBS. XLVIII. — *Bronchopneumonie*. — *Agglutination macroscopique précoce*. — *Disparition de la réaction, un mois après*. — Den... Louis, 32 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 20, le 11 janvier 1899.

Bronchite depuis un mois.

Plusieurs foyers successifs de bronchopneumonie, le premier le 6 janvier, avant d'entrer à l'hôpital ; on en trouve encore aujourd'hui les signes au niveau de la fosse sous-épineuse gauche.

Le 12 janvier, second foyer à la base droite.

Le 13, troisième foyer à la base gauche.

Agglutination macroscopique du pneumocoque N, dès le 11 janvier.

Le malade va à Vincennes le 30 janvier, et en revient le 16 février. On examine son sang le 17 février, et l'on trouve que le sérum, un mois après l'infection, n'agglutine plus le pneumocoque.

OBS. XLIX. — *Bronchopneumonie infantile.* — *Pas d'agglutination.* — *Autopsie.* — *Streptocoque pur, pas de pneumocoque dans les foyers.* — S... Jeanne, 10 mois, entrée à Laënnec, service de M. Landouzy, salle Guersant (crèche), lit 12 bis, le 28 janvier 1897.

Bronchopneumonie grave.

Prise de sang par ventouses scarifiées, à 2 reprises, le 30 janvier et le 3 février. Le sérum n'agglutine ni le pneumocoque N, ni le pneumocoque retiré de la gorge de l'enfant.

16 février. — AUTOPSIE : noyaux disséminés dans le lobe inférieur droit, pus dans les petites bronches. Analyse bactériologique : streptocoque, pas de pneumocoque (culture en sérum de lapin).

IV. — Lésions pneumococciques sans pneumonie.

OBS. L. — *Pleurésie purulente pneumococcique.* — *Agglutination macroscopique pour le seul pneumocoque en cause.* — Homme entré à l'hôpital de la Pitié, salle Serres, service de M. Albert Robin.

Pleurésie purulente à pneumocoques, primitive, de longue durée, à évolution grave.

Sang prélevé dans la veine du coude, le 6 mai 1897 ; en même temps qu'on le recueille pour en séparer le sérum, on l'ensemence en bouillon et en sérum de lapin : il ne pousse pas de pneumocoques.

Le sérum, ensemencé avec le pneumocoque N, se comporte comme un sérum humain normal ; il n'agglutine pas.

Ce même sérum, ensemencé, au contraire, avec le pneumocoque obtenu par la culture du pus pleural, donne une agglutination macroscopique du type le plus complet : sérum clair ; au fond du tube, cupule pseudo-membraneuse. Un fragment de cet agglutinat révèle au microscope de gros amas de chaînettes, ou de belles chaînettes isolées, sans capsules.

Les dilutions en bouillon donnaient des résultats positifs, dans ce cas au pouvoir agglutinatif si accentué. Chaînettes et amas étaient encore très nets dans un tube qui contenait 3 gouttes de sérum pour 9 gouttes de bouillon ; presque aussi nets dans un tube qui, pour 6 gouttes de sérum renfermait 30 gouttes de bouillon ;

ne d'autres termes, à 4 pour 3 et à 4 pour 5, l'agglutination était manifeste. Elle s'affaiblissait progressivement dans les dilutions extemporanées plus étendues.

OBS. LI. — *Pleurésie purulente latente à pneumocoques, révélée par la séroration, chez un vieillard cardiaque asystolique.* — Mo..... Jules, 57 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 4, le 7 mars 1898.

Diagnostic : insuffisance aortique à la période asystolique. Urines rares, albumineuses. Pas de fièvre.

Le 22 mars, on pratique une saignée (200 gr.). Pour utiliser le sérum transsudé, on en prélève un tube qu'onensemence avec le pneumocoque N, aux fins d'avoir un cas témoin de plus. Or il se trouve que ce sérum agglutine microscopiquement le pneumocoque.

On réexamine alors à fond le malade, pour trouver la raison de ce résultat positif de la séroration, et on découvre une pleurésie droite demeurée latente jusque-là. Une ponction exploratrice ramène du pus à pneumocoques.

OBS. LII. — *Pleurésie purulente post-pneumonique ; agglutination macroscopique.* — Homme de 35 ans, entré à Laënnec, service de M. Reclus, le 3 mai 1898.

Pneumonie il y a 5 semaines. Défervescence le 9^e jour. Trois jours d'apyrexie, puis reprise de la fièvre

Depuis 3 jours, expectoration muco-purulente, abondante, où l'on décèle du pneumocoque.

Le 5 mai, ponction exploratrice de la plèvre ; on aspire dix centimètres cubes de pus, qui contient du pneumocoque à l'état de purété.

Le même jour, on prélève un tube de sang ; le sérum agglutine macroscopiquement le pneumocoque N (fragments pseudo-membraneux).

OBS. LIII. — *Arthrite et synovite primitives à pneumocoques, chez un malade atteint de rhumatisme chronique* (WIDAL et LESNÉ, Société médicale des hôpitaux, 6 mai 1898). — Homme de 68 ans, qui

présentait des déformations légères de rhumatisme chronique, au niveau des petites articulations des mains et des pieds.

Avec la brusquerie et le frisson solennel d'une pneumonie, ce malade avait été pris de courbature générale, puis de douleurs diffuses dans tout le membre supérieur gauche ; enfin, l'infection se localisa au niveau de l'articulation sterno-claviculaire gauche et du dos de la main gauche.

On vit ainsi évoluer, jusqu'à la guérison spontanée, une arthrite suppurée sterno-claviculaire et une synovite des gaines des extenseurs, sans qu'à aucun moment on n'ait pu constater de phénomène pulmonaire. L'analyse bactériologique a décelé le pneumocoque.

« L'ensemencement du pneumocoque dans le sérum pur, recueilli chez le malade le 13^e et le 29^e jour de la maladie, et la mise en culture à l'étuve, suivant le procédé proposé par MM. Bezançon et Griffon, a donné chaque fois une agglutination des plus nettes à l'œil nu et au microscope ».

OBS. LIV. — *Catarrhe suffocant. — Agglutination microscopique.* — Hôpital Laënnec, service de M. Landouzy, salle Grisolles, malade occupant le lit n° 22.

Catarrhe suffocant.

Sérum apporté par M. Marcel Labbé, prélevé le 6 mai 1898 : agglutination microscopique du pneumocoque N.

OBS. LV. — *Pleurésie médiastine ; nature bactériologique du pus décelée par la séroréaction pneumococcique.* — Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, homme entré salle St-Christophe, lit n° 3, le 5 novembre 1898.

Pleurésie médiastine diagnostiquée cliniquement. Vomique : l'analyse bactériologique du pus ne donne pas de résultats concluants.

Prise de sang par ventouses scarifiées (19 novembre) ; recherche de la séroréaction : agglutination macroscopique (fragments de cupule) du pneumocoque N.

Le malade guérit.

Les détails de cette observation sont consignés dans le dernier volume de clinique de M. le professeur Dieulafoy (1).

(1) G. DIEULAFOY, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1898-1899, p. 5.

OBS. LVI. — *Endocardite infectieuse.* — *Agglutination microscopique du pneumocoque N.* — R... Adrienne, 24 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 13, le 13 mars 1899.

Signes physiques d'insuffisance et rétrécissement aortiques, pas d'augmentation de volume de l'aorte ; sigmoïdite aiguë plutôt qu'aortite ; pas de douleurs rétro-sternales.

Les souffles perçus au foyer aortique n'ont pas des caractères fixes, constants ; ils peuvent changer d'un jour à l'autre ; bref, la lésion est en pleine évolution.

Arthralgies multiples, sans tuméfaction des jointures.

Phénomènes généraux sur lesquels, pas plus que sur les douleurs articulaires, le salicylate de soude n'a aucune prise.

On fait le diagnostic d'endocardite végétante aortique, avec localisations de pseudo-rhumatisme infectieux.

Le sérum, prélevé le 29 mars, agglutine microscopiquement le pneumocoque N. Le sang est riche en fibrine ; ensemencé en bouillon, il se montre stérile.

Après une période fébrile de plus d'un mois, la malade paraît guérir, mais elle conserve localement les mêmes signes de lésion orificielle de l'aorte

OBS. LVII. — *Endocardite végétante, et pleurésie purulente diaphragmatique double ; agglutination macroscopique du pneumocoque.* — *L'autopsie décèle le pneumocoque dans les lésions.* — V.... Marguerite, 40 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 20, le 2 juillet 1899.

La malade, en proie à une dyspnée continue avec accès paroxystiques très angoissants, a été prise brusquement, il y a quinze jours, d'un grand frisson qui traduisait vraisemblablement le début d'une pneumonie. En même temps, point de côté à droite, et, deux jours après, point de côté à gauche. Comme elle raconte qu'elle a eu des crachats sanglants, et que, l'année dernière, elle a été soignée à Lariboisière pour une atteinte de rhumatisme articulaire aigu avec complications cardiaques, on est conduit au diagnostic de rétrécissement mitral avec embolies pulmonaires.

Le 9 juillet, la température s'élevant à 40°, on fait une prise de sang et l'on pratique l'épreuve de la séroration pneumococcique. Le sérum agglutine macroscopiquement le pneumocoque N.

Les jambes s'œdémaient, le foie déborde les fausses côtes, les poumons présentent quelques râles sous-crépitaux, surtout aux deux bases ; on met tous ces phénomènes sur le compte de l'asystolie. La fièvre, montant parfois à 39°, était trop élevée pour qu'un tel diagnostic fût entièrement satisfaisant pour l'esprit.

Mort le 19 juillet.

AUTOPSIE : endocardite végétante mitrale, greffée sur un rétrécissement ancien.

Pas d'infarctus, mais pleurésie purulente enkystée, bilatérale, diaphragmatique, moins étendue à gauche qu'à droite. On s'explique, étant donné l'enkystement de la collection entre le diaphragme et la face inférieure du poumon, que les ponctions exploratrices aient été négatives pendant la vie.

L'analyse bactériologique montre que le pneumocoque est seul en jeu.

V. — Septicémies pneumococciques terminales.

OBS. LVIII. — *Pneumococcie pulmonaire, pleurale et péricardique, avec ictère.* — Mort. — Agglutination à peu près nulle. — Mau... Jeanne, 29 ans, entrée à Laënnec, service de M. Landouzy, salle Broca, lit n° 13, le 4 décembre 1897.

Alitée depuis le 1^{er} décembre ; frisson et point de côté. Présente des signes de pleuro-pneumonie droite. Etat grave, ictère.

Prise de sang par simple piqûre du doigt le 7 décembre : le sérum n'agglutine pas le pneumocoque.

Nouvelle prise le 8 décembre, quelques heures avant la mort : ébauche d'agglutination, le pneumocoque N, qui poussait hier en diplocoques, se dispose en chaînettes.

A l'autopsie, hépatisation de tout le poumon droit et du lobe inférieur du poumon gauche. Pleurésie bilatérale (fausses membranes et sérosité) ; péricardite avec épanchement.

L'examen bactériologique montre le pneumocoque dans toutes ces lésions et dans le sang du cœur.

OBS. LIX.—*Pneumonie suppurée; septicémie pneumococcique terminale.* — *Agglutination négative avec le pneumocoque N, esquissée avec le pneumocoque isolé à l'autopsie.* — Belm..., 53 ans, égoutier, entré le 14 janvier 1898, à Laënnec, service de M. Merklen, salle La Rochefoucauld, lit n° 1.

Pneumonie de la base du poumon droit. Forme bilieuse : ictère, diarrhée.

Mort le 22 janvier.

Prise de sang, la veille, par piqûre du doigt. Le sérum n'agglutine pas le pneumocoque N ; il tend à agglutiner microscopiquement le pneumocoque isolé à l'autopsie : sérum très troublé, culture abondante de diplocoques et de chaînettes longues, flexueuses, isolées ou enchevêtrées.

A l'autopsie, hépatisation grise des lobes inférieur et moyen du poumon droit ; abcès en formation au sommet du lobe inférieur. Pneumocoques dans le sang du cœur ; pneumocoques purs dans le pus pulmonaire.

OBS. LX. — *Péritonite et pleurésie à pneumocoques chez une tuberculeuse; septicémie pneumococcique terminale.* — *Pas d'agglutination.* — Hôpital Cochin, service de M. Chauffard, femme entrée le 23 mars 1898, salle Blache, lit n° 2.

Etat infectieux grave, ictère.

Ensemencement du sang : pneumocoque pur.

Examen des crachats : bacilles de Koch.

Inoculation des crachats à la souris : mort en 15 heures, de septicémie pneumococcique.

Examen du sérum : n'agglutine ni le pneumocoque N, ni le pneumocoque de la malade.

AUTOPSIE. — Péritonite à pneumocoques, pleurésie au niveau des deux plèvres pulmonaires. Bacillose pulmonaire bilatérale : foyers d'infiltration tuberculeuse disséminés et cavernules.

OBS. LXI. — *Pneumonie suppurée ; septicémie pneumococcique secondaire ; pas d'agglutination.* — Mén... Marie, 36 ans, entrée à Cochin, service de M. Chauffard, salle Briquet, lit n° 20, le 22 mai 1898.

Pneumonie du sommet droit ; état grave.

Application de ventouses scarifiées ; le sérum n'agglutine pas le pneumocoque N.

Mort dans la nuit du 22 au 23.

AUTOPSIE. — Hépatisation grise, à pneumocoques purs, de tout le lobe supérieur et de la partie supérieure du lobe inférieur (poumon droit).

Rétrécissement mitral ancien ; végétations récentes sur le bord libre des valves sclérosées.

Pneumocoque dans le sang du cœur (culture en sérum de lapin).

Le sérum du malade, ensemencé avec le pneumocoque isolé à l'autopsie, ne l'agglutine pas.

OBS. LXII. — *Pneumonie franche à rechute ; méningite.* — *Agglutination tardive, faible, microscopique, disparaissant lors de la rechute mortelle.* — K..., 35 ans, entré à l'hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 18, le 23 décembre 1898.

Pneumonie de la base du poumon droit ; début dans la nuit du 20 au 21 novembre.

Défervescence le 29, au 9^e jour.

Apyrexie jusqu'au 4 décembre ; rechute de la pneumonie le 5 décembre.

L'observation a été publiée *in extenso*, au point de vue de cette rechute (1). Mort le 11 décembre, le 7^e jour de la rechute, de méningite pneumococcique.

Albuminurie pendant toute la maladie.

Etude de l'agglutination. — Le sang a été prélevé à 11 reprises différentes : pendant la première évolution cyclique, pendant l'accu-

(1) A. CHAUFFARD, Pneumonie franche à rechute (leçon recueillie par M. V. GRIFFON et publiée dans la *Presse médicale* du 18 janvier 1899).

mie, et pendant la rechute. Jamais le sérum n'a agglutiné le pneumocoque N, pas plus qu'un échantillon provenant de l'autopsie d'un cas récent de pneumonie. L'agglutination n'a été positive que vis-à-vis du pneumocoque isolé de la gorge du malade ; encore n'est-elle apparue qu'au moment de la défervescence de la première pneumonie et est-elle restée toujours faible, microscopique. Elle a présenté son intensité maxima à la fin de la période apyrétique, et, les derniers jours de la vie, elle a totalement disparu. Le sérum prélevé au cours de la rechute n'agglutinait même pas le pneumocoque du malade, soit qu'on utilisât l'échantillon isolé dans les crachats (par inoculation à la souris), soit qu'on fît l'épreuve avec les pneumocoques retirés *post mortem* de la méningite et du poumon.

L'autopsie permit également de recueillir une certaine quantité de sérosité péricardique, dans laquelle manquait la propriété agglutinante.

OBS. LXIII. — *Pneumonie suppurée. — Septicémie pneumococcique secondaire. — Pas de réaction agglutinante.* — Mil... Alice, 40 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Sainte-Jeanne, lit n° 8, le 20 septembre 1899.

Pneumonie des deux tiers inférieurs du poumon droit, au 5^e jour.

Râle trachéal ; teinte subictérique des conjonctives ; langue rôtie.

Prise de sang dans la veine du bras ; ensemencement de ce sang dans un tube de sérum de lapin : il a poussé du pneumocoque pur.

Le sérum de la malade, ensemencé d'une part avec le pneumocoque N, et d'autre part avec le pneumocoque de la malade, n'a pas agglutiné.

Mort le lendemain 21 septembre, à 5 heures du matin.

AUTOPSIE. — Poumon droit : hépatisation grise des trois quarts supérieurs du lobe inférieur ; engouement du quart inférieur de ce lobe et de toute la portion du lobe supérieur qui borde la scissure interlobaire. Pneumocoques à l'état de pureté dans le pus pulmonaire.

Poumon gauche : engouement de toute une bande de chacun des deux lobes, le long de la scissure interlobaire ; un fragment plonge au fond de l'eau.

VI. — Infections pneumococciques larvées.

OBS. LXIV. — *Grippe A.* — *Agglutination macroscopique du pneumocoque.* — Hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 21, homme entré le 21 décembre 1898.

Examen du sérum : agglutination macroscopique (fine poussière en suspension) du pneumocoque N.

Examen des crachats : bacilles analogues au microbe de la grippe décrit par Pfeiffer, et pneumocoques.

OBS. LXV. — *Grippe B.* — *Bronchite purulente grippale à bacilles de Pfeiffer purs.* — *Pas d'agglutination pneumococcique.* — Hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 14, 8 janvier 1899.

Examen du sérum : pas d'agglutination.

Examen des crachats : bacilles de Pfeiffer à l'état de pureté (cultivés sur sang gélifié) ; pas de pneumocoques à l'examen direct.

OBS. LXVI. — *Grippe C.* — *Bronchite purulente grippale.* — *Très légère agglutination du pneumocoque.* — Hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 2, 25 janvier 1899.

Examen du sérum : début d'agglutination microscopique.

Examen des crachats : bacilles de Pfeiffer abondants ; quelques pneumocoques.

OBS. LXVII. — *Grippe D.* — *Forme d'infection générale.* — *Agglutination pneumococcique légère.* — Hôpital Cochin, service de M. Chauffard, salle Briquet, lit n° 1, 8 février 1899.

Infection générale, rate très grosse.

Examen du sérum le 9 février : réaction de Widal négative. Agglutination pneumococcique légère, microscopique.

Examen des crachats : bacilles analogues à celui décrit par Pfeiffer, et pneumocoques.

OBS. LXVIII. — *Purpura avec albuminurie et fluxions articulaires.* — *Agglutination macroscopique du pneumocoque N.* — J. Jean, 22 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 24, le 22 juin 1898.

Purpura des membres inférieurs, pétéchies particulièrement confluentes aux cuisses. Début il y a un mois ; en même temps, gonflement douloureux des genoux et des poignets.

Actuellement, légère poussée articulaire.

Urine albumineuse : 0,50 par litre.

Le 23 juin, on fait une prise de sang au niveau de la veine du coude. L'ensemencement d'une grande quantité de sang, dans un tube de bouillon, demeure stérile.

La coagulation du sang s'effectue dans un temps normal, et le sérum transsudé ne présente d'abord aucun caractère particulier. Ensemencé avec le pneumocoque N et porté à l'étuve, il montre une agglutination macroscopique très nette (fragments pseudo-membraneux).

L'analyse du sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine.	92 0/0
Globules rouges	5.084.000
Globules blancs	6.293

L'albuminurie finit disparaître au bout d'environ trois semaines.

OBS. LXIX. — *Purpura, albuminurie.* — *Agglutination macroscopique du pneumocoque N.* — R... Jacques, 45 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 23, le 27 décembre 1897.

Taches de purpura disséminées sur les quatre membres.

Urines : albumine en quantité légère.

Pas d'arthropathies.

Le sang a été prélevé à 4 reprises, et examiné au point de vue de l'agglutination du pneumocoque N. Toujours, il était couenneux.

1^{er} EXAMEN, 29 décembre. — Agglutination macroscopique (fragments pseudo-membraneux déjà visibles au bout de 7 heures).

2° EXAMEN, 8 janvier. — Agglutination macroscopique (fragments).

3° EXAMEN, 19. — Agglutination microscopique.

4° EXAMEN, 27. — Agglutination macroscopique (fins grumeaux).

OBS. LXX. — *Splénopneumonie à forme typhoïde ; réaction de Widal constamment négative ; agglutination macroscopique du pneumocoque des crachats du matade (exclusivement) ; apparition tardive du bacille tuberculeux dans l'expectoration.* — Leb... Henri, 28 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 5, le 19 octobre 1898.

17 octobre. — Point de côté, dyspnée, toux.

20 — On trouve à la base du poumon gauche les signes d'un épanchement pleurétique moyen : matité absolue dans la moitié inférieure du thorax, abolitions des vibrations vocales, diminution du murmure vésiculaire, souffle lointain ; mais la ponction capillaire exploratrice demeure négative.

Traces d'albumine dans les urines, qui sont rares et foncées.

21. — Nouvelle ponction, même résultat négatif. Etat typhoïde ; traitement par les bains froids. Sérodiagnostic de Widal négatif.

22. — Plusieurs ponctions blanches. Le diagnostic le plus probable est celui de dothiénentérie, mais on ne constate pas encore de taches rosées et la réaction de Widal demeure négative. La température oscille toujours autour de 39°.

25. — Même état local et général, nouvelle ponction pulmonaire négative.

26. — Épreuve de Widal négative. On fait le diagnostic de congestion pleuro-pulmonaire, de splénopneumonie. Suspension des bains froids.

31. — Examen des crachats : pas de bacilles tuberculeux, diplocoques qui ont l'aspect de pneumocoques.

Inoculation des crachats à une souris : mort en 24 heures, de septicémie à pneumocoques.

Première prise de sang (couenneux) : le sérum,ensemencé avec le pneumocoque N ou avec un échantillon retiré d'un cas récent de pneumonie, n'agglutine pas ; mais, ensemencé avec le pneumocoque

isolé des crachats du malade, il agglutine macroscopiquement (cupule).

3 novembre. — Nouvelle séroréaction de Widal : négative.

Agglutination pneumococcique : macroscopique vis-à-vis du pneumocoque du malade (fragments pseudo-membraneux), négative vis-à-vis des autres échantillons.

La température s'abaisse progressivement.

12. — 3^e prise de sérum pour le sérodiagnostic pneumococcique : agglutination macroscopique du pneumocoque du malade, toujours négative vis-à-vis des deux autres échantillons.

Réaction de Widal négative.

17. — Les signes s'atténuent à la base gauche ; ils gagnent le sommet (râles sous-crépitan), surtout au niveau de la région sous-claviculaire (frottements).

Donc : congestion pleuro-pulmonaire, due vraisemblablement à une infection associée, bacillaire et pneumococcique atténuée.

Dernière prise de sérum le 2 décembre, jour où le malade quitte l'hôpital : agglutination macroscopique de son pneumocoque (cupule et fragments), toujours négative vis-à-vis du pneumocoque N.

Obs. LXXI. — *Poussée aiguë granulique au cours d'une tuberculose pulmonaire latente ; herpès labial ; défervescence brusque. — Agglutination macroscopique du pneumocoque de la malade. — L. T... Marie, 39 ans, entrée à Cochin, service de M. Chauffard, salle Blache, lit n° 7, le 5 décembre 1898.*

Au cours d'une bonne santé apparente, elle a été prise brusquement, il y a trois semaines, d'un frisson auquel a succédé une fièvre qui ne l'a pas quittée depuis.

6 décembre. — Signes d'infiltration tuberculeuse et de ramollissement de tout le poumon gauche, d'épanchement au niveau de la base du poumon droit. On pratique une ponction exploratrice : liquide citrin très fibrineux.

Examen des crachats : bacilles de Koch et diplocoques.

Inoculation des crachats à une souris ; mort en 36 heures, de septicémie pneumococcique.

Herpès labial, apparu il y a 8 jours.

Défervescence brusque de la température qui, de 40° hier soir, est tombée à 37°9 ce matin.

On prélève une certaine quantité de sang au niveau de la veine du coude ; le sérum n'agglutine pas le pneumocoque N, ni un échantillon de pneumocoque venant d'une pneumonie récente, mais agglutine macroscopiquement (fragments pseudo-membraneux) le pneumocoque de la gorge de la malade.

Par contre, la sérosité pleurale n'agglutine pas, même le propre pneumocoque de la malade.

Mort le 8 décembre.

Autopsie : lésions tuberculeuses (infiltration et petites excavations) disséminées dans toute la hauteur du poumon gauche.

Granulie pleuro-pulmonaire du côté droit, avec épanchement citrin d'un litre environ.

Quelques fins tubercules apparaissent sur la coupe des reins.

Obs. LXXII. — *Cancer œsophagien, avec fièvre. Agglutination microscopique. Autopsie : granulie pulmonaire.* — R... Auguste, 58 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Beau, lit n° 6, le 9 décembre 1898.

Cancer de l'œsophage ; le malade séjourne trois semaines à l'hôpital, présentant une température oscillant entre 39° et 38°.

Agglutine microscopiquement le pneumocoque N ; sang couenneux.

A l'autopsie, en plus du néoplasme, qui siège au niveau de la bifurcation de la trachée, on trouve une grande caverne du sommet droit et des granulations tuberculeuses récentes disséminées dans les deux poumons.

Obs. LXXIII. — *Granulie, agglutination macroscopique du pneumocoque.* — Lag.... Julien, 18 ans entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Chauffard, lit n° 4, le 5 janvier 1899.

Autopsie le 15 janvier : granulie, rate énorme, tubercules disséminés dans les poumons, le foie, les reins. Deux gros ganglions caséeux anciens, le long des vertèbres.

Le sérum prélevé le 13 janvier, veille de la mort, agglutine macroscopiquement (fins grumeaux) le pneumocoque N.

OBS. LXXIV. — *Pneumonie caséuse*. — *Agglutination microscopique du pneumocoque N.* — Der... Eugène, 25 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 12, le 11 janvier 1899.

Pneumonie caséuse du poumon droit (deux foyers, l'un sous l'aisselle, l'autre sous le mamelon). Bacilles de Koch dans les crachats.

11 janvier. — Le sérum n'agglutine pas nettement le pneumocoque N.

Le 13 et le 15, il l'agglutine microscopiquement.

OBS. LXXV. — *Tuberculose pulmonaire chronique*. — *Fièvre hectique*. — *Agglutination macroscopique du pneumocoque..* — D... Marie, 22 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 6, le 12 août 1899.

Tuberculose pulmonaire chronique ; signes d'excavation (amphoriques) au niveau des deux tiers supérieurs du poumon droit.

Signes d'infiltration au niveau du sommet gauche. Depuis le jour de l'entrée à l'hôpital, jusqu'au 27 août, température oscillant entre 38° et 39°, avec quelques rares périodes d'apyrexie.

A partir du 27 août, fièvre hectique, 40° 4 le soir, 36° 8 le matin.

On prélève le sang le 6 octobre, pour pratiquer la séroration. Il est riche en fibrine. Agglutination macroscopique (cupule) du pneumocoque N.

Le sang de la malade, recueilli aseptiquement et ensemencé en sérum de lapin, s'est montré stérile.

OBS. LXXVI. — *Méningite cérébro-spinale à méningocoques de Weichselbaum*. — *Séroration pneumococcique positive*. — *Autopsie* : engouement, à pneumocoques légitimes, du sommet du poumon droit. — Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle St-Christophe, homme couché au lit n° 24.

Méningite cérébro-spinale ; ponction lombaire le 4 juin 1899 : pus à méningocoques de Weichselbaum (1).

(1) V. GRIFFON, Méningite cérébro-spinale à méningocoques de Weichselbaum, *Société de biologie*, 7 juin 1899.

Application de deux ventouses scarifiées : sérumensemencé avec le pneumocoque N ; agglutination microscopique.

Mort le 5 juin.

AUTOPSIE. — En plus de la méningite cérébro-spinale, engouement du sommet du poumon droit. On pratique l'ensemencement, et l'inoculation à la souris, du suc pulmonaire de ce foyer. Il s'agit de pneumocoque très virulent.

Ensemencé dans le sérum du malade, cet échantillon de pneumocoque est agglutiné macroscopiquement (fragments pseudo-membraneux).

OBS. LXXVII. — *Angine aiguë, première manifestation d'une fièvre typhoïde diagnostiquée par la réaction de Widal. — Agglutination microscopique du pneumocoque N.* — Hôpital Cochin, service de M. Chauffard, femme de 25 ans, entrée salle Briquet, lit n° 24, le 22 avril 1898.

Angine avec phénomènes généraux assez accentués : courbature, asthénie, état gastrique.

L'ensemencement de la gorge en bouillon fait pousser surtout un diplocoque qui tue la souris en 36 heures : à l'autopsie, pneumocoques dans les viscères.

Réaction de Widal négative.

Séroréaction pneumococcique positive : agglutination microscopique du pneumocoque N (sérum prélevé le 23 avril).

La guérison ne survient pas ; au contraire la fatigue s'accroît, l'incapacité est presque absolue.

Nouvelle prise de sang le 30 avril : réaction de Widal positive. Séroréaction pneumococcique : la propriété agglutinante s'est atténuée sensiblement.

En résumé, fièvre typhoïde à début angineux.

OBS. LXXVIII. — *Angine en voie de guérison. — Agglutination microscopique du pneumocoque N.* — Leg... Victoire, 27 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 48, le 20 juin 1899.

Angine au 3^e jour, température 38°5.

Examen de la gorge : hypertrophie des amygdales, qui rétrécissent l'isthme du gosier et soulèvent les piliers antérieurs ; surface irrégulière, aspect rouge vineux ; pas d'exsudat.

Moins de douleurs que les jours précédents ; en voie de guérison.

21. — La température baisse. On prélève du sang par l'application d'une ventouse : le sérum agglutine microscopiquement le pneumocoque N.

La malade sort guérie le 25 juin.

OBS. LXXIX. — *Amygdalite pultacée, avec herpès du menton.* — *Agglutination macroscopique du pneumocoque N.* — Leg... Marie, 23 mars, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Blache, lit n° 2, le 29 décembre 1898.

Température 38°9. Dysphagie, léger trismus, adénopathie rétro-angulaire douloureuse, surtout à gauche.

Amygdales tuméfiées, se touchant presque sur la ligne médiane ; rouges, avec un enduit pultacé.

21 décembre. — Apparition de tout un groupe de vésicules d'herpès au niveau de la partie gauche de la fosse mentonnière.

Gorge : pas d'exsudat membraneux, rougeur ; trismus plus marqué, douleurs d'oreilles.

Ensemencement du mucus amygdalien en bouillon et sur gélose ; il se développe des germes variés, en particulier du streptocoque, du pneumocoque et du staphylocoque.

On prélève du sang par l'application de deux ventouses scarifiées dans la région des reins : le sérum de la malade agglutine macroscopiquement (fragments membraneux multiples) le pneumocoque N.

La fièvre tombe le 24 décembre, et la malade sort guérie le 31 décembre.

OBS. LXXX. — *Amygdalite pultacée.* — *Angines à répétition.* — *Purpura il y a dix-huit mois.* — *Agglutination macroscopique du pneumocoque N.* — Léh... Emile, 48 ans, entré à Cochin, service de M. Chauffard, salle Woillez, lit n° 25, le 18 janvier 1899.

Est sujet aux angines à répétition ; est pris de la gorge presque

tous les hivers ; en a pour une dizaine de jours de maladie, chaque fois.

A l'âge de 16 ans 1/2, à la suite d'une de ces angines, purpura d'une durée d'une semaine.

Est malade depuis le soir du 13 janvier : céphalalgie, mal de gorge.

Etat actuel, 16 janvier. Difficulté de la déglutition. Température 38°6.

Examen de la gorge : amygdales hypertrophiées, surtout la droite, et parsemées de petits placards d'enduit pultacé cryptique, au nombre de 4 à droite, et de 2 à gauche.

On applique deux ventouses scarifiées ; le sang est riche en fibrine. Le sérum agglutine macroscopiquement (fins grumeaux) le pneumocoque N.

La température est normale à partir du 21 janvier.

Obs. LXXXI. — *Angine pseudo-membraneuse*. — *Le streptocoque prédomine*. — *Agglutination macroscopique du pneumocoque N*. — Syl... Mathurine, 24 ans, entrée à Cochin, service de M. Chauffard, salle Briquet, lit n° 5, le 9 février 1899.

Température 39°5.

Amygdales augmentées de volume : la gauche, rouge avec un exsudat pultacé ; la droite, recouverte d'un enduit consistant, pseudo-membraneux.

Examen d'un fragment de fausse membrane : quelques leucocytes polynucléaires ; abondant fin diplocoque à grains plus larges transversalement que longs ; quelques chaînettes.

Culture d'un fragment analogue, à la surface d'un tube de sérum de bœuf gélifié. Il pousse surtout du streptocoque ; on voit de longues chaînettes dans le liquide de condensation au fond du tube.

Le sang est prélevé par ventouse scarifiée ; il est couenneux ; le sérum agglutine macroscopiquement (grumeaux) le pneumocoque N.

Déferescence rapide ; la fièvre cesse à partir du 11 février.

La malade sort guérie le 21 février.

Obs. LXXXII. — *Angine en voie de guérison ; agglutination microscopique du pneumocoque N*. — God... Louise, 29 ans, entrée à

l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 13 bis, le 7 mars 1899.

Fièvre typhoïde à 9 ans, scarlatine à 18 ans.

Rétrécissement mitral ; albuminurie.

Angine datant de 4 jours : rougeur diffuse de la gorge ; amygdales peu hypertrophiées ; dépôts pultacés intra-cryptiques.

Température 38°4.

Sang prélevé le 8 mars ; le sérum agglutine microscopiquement le pneumocoque N.

La maladie semble à son déclin ; au bout de quatre jours, plus trace d'albumine dans l'urine.

La malade sort guérie, le 14 mars.

OBS. LXXXIII. — *Amygdalite aiguë simple ; agglutination macroscopique du pneumocoque N.* — Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, femme entrée le 9 mars 1899, salle Ste-Jeanne, lit n° 10 bis.

Amygdalite érythémato-pultacée. Pas de diphtérie.

Sang prélevé le jour de l'entrée ; le sérum agglutine macroscopiquement (grumeaux très fins) le pneumocoque N.

OBS. LXXXIV. — *Amygdalite phlegmoneuse bilatérale, à streptocoques.* — *Agglutination microscopique du pneumocoque N.* — Ca... Marie, 29 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit 8 bis, le 17 avril 1899.

Angine au 5^e jour : amygdales tuméfiées, surtout celle du côté droit, exsudat pultacé cryptique ; ganglions parotidiens et sous-maxillaires hypertrophiés et douloureux, avec empâtement de l'atmosphère péri-ganglionnaire à droite.

18 avril. — 38° 6. On prélève du sang : le sérum agglutine microscopiquement le pneumocoque N.

19. — Abscessus de l'amygdale droite, faisant bomber en avant la portion correspondante du voile du palais. Après gargarismes répétés, ponction de l'amygdale avec une grosse pipette : pus louable qui, au repos, laisse transsuder un sérum clair au-dessus d'une couche de leucocytes.

A l'examen après coloration, chaînettes longues et flexueuses,

gardant le Gram, sans capsules : streptocoque. Culture en bouillon et sur gélose : streptocoque pur.

Le 21, abcès analogue au niveau de l'amygdale gauche. Nouvelle ponction ; même résultat de l'analyse bactériologique : streptocoque. Guérison.

OBS. LXXXV. — *Angine phlegmoneuse*. — *Agglutination macroscopique du pneumocoque N.* — Del... Mélanie, 23 ans, entrée à l'Hôtel-Dieu, service de M. Dieulafoy, salle Ste-Jeanne, lit n° 7, le 8 octobre 1899.

Amygdalite phlegmoneuse ; tuméfaction considérable de l'amygdale gauche, qui repousse en avant le pilier antérieur et la moitié gauche du voile du palais.

Trismus, empatement gagnant le plancher de la bouche de ce côté.

Début il y a 8 jours environ.

Prise de sang par ventouse scarifiée, le 9 octobre. Le sérum agglutine macroscopiquement (fins grumeaux) le pneumocoque N.

VII. — Pneumopathie due à un microbe différent, mais voisin du pneumocoque.

OBS. LXXXVI. — *Pneumonie primitivement centrale*. — *Pas d'agglutination du pneumocoque N.* — *L'agent pathogène diffère du pneumocoque commun ; il est légèrement agglutiné par le sérum du malade.* — Homme de 22 ans, entré à l'hôpital de la Pitié, service de M. Thibierge, salle Monneret, lit n° 13, le 12 mars 1897.

Le diagnostic porté est d'abord celui de pneumonie droite, n'affleurant pas la surface du poumon.

Les jours suivants, souffle tubaire dans les fosses sus-épineuse et sous-claviculaire ; puis les signes gagnent toute la hauteur du poumon droit.

Très rapidement, la maladie prend une physionomie anormale : prostration, teint plombé, fièvre à courbe de température irrégulière, et le malade succombe.

L'examen du sérum, pratiqué à deux reprises et à plusieurs jours

d'intervalle, le 13 et le 18 mars, est négatif au point de vue de l'agglutination du pneumocoque.

A l'autopsie, nous trouvons des lésions absolument différentes de l'hépatisation pneumonique ordinaire : une sorte d'état nécrotique du poumon, avec, en certains points, un ramollissement du parenchyme, lequel s'effondre comme dans le processus de gangrène, mais sans fétidité du tissu ; de place en place, de gros blocs hémorrhagiques, et, d'autre part, une anémie intense du parenchyme qui détermine une coloration blanchâtre toute spéciale ; enfin, sous la plèvre, des lésions très accentuées de lymphangite sous-pleurale. Les pièces ont été présentées à la Société anatomique (1).

L'analyse bactériologique des exsudats pulmonaires a décelé un microbe différent, par bien des caractères, du pneumocoque de la pneumonie franche. C'est un diplocoque à grains non lancéolés, mais au contraire plus larges que longs, presque toujours en assez longues chaînettes, dont les grains sont parfois de volumes différents. Il est toujours entouré d'une capsule remarquable par un énorme volume. Dans les cultures, ce microbe conserve ses caractères morphologiques spéciaux ; il se comporte sensiblement comme le pneumocoque commun, et paraît cependant d'une plus grande vitalité. Inoculé aux animaux, il a mis trois jours à tuer la souris (inoculation sous-cutanée), tandis qu'il a fait périr le cobaye en 24 heures (inoculation intra-péritonéale) avec des lésions de péritonite spéciale : la cavité abdominale était remplie par un exsudat opaque, blanchâtre, visqueux, agglutinant entre eux les différents viscères, recouvrant les anses intestinales d'un véritable enduit glaireux, qui, au microscope, fourmillait de chaînettes avec énormes capsules. Chez le lapin, on reproduisait ces lésions par une infection lente, de quelques jours ; la viscosité de l'exsudat diminuait au fur et à mesure que la virulence du microbe augmentait par les passages successifs à travers l'organisme des animaux. Nous avons ainsi inoculé 25 lapins et 10 cobayes, et le microbe est demeuré, après ces différents passages,

(1) BEZANÇON et RAVAUT, Pneumonie à microbe voisin du pneumocoque, *Bulletins de la Société anatomique*, décembre 1897, p. 888.

aussi distinct qu'auparavant du pneumocoque de la pneumonie franche.

Cultivé dans le sérum de lapin vacciné contre le pneumocoque N, ou de lapin fortement infecté par ce même pneumocoque, ce microbe n'y a pas été agglutiné. Il a troublé le milieu, y a poussé en diplocoques, comme il eût fait dans un sérum de lapin neuf.

Ensemencé par contre dans le sérum du malade, à l'autopsie duquel il a été isolé, il a présenté une légère agglutination macroscopique : sérum très troublé par la culture ; au microscope, chaînettes isolées, mais très longues.

B. — OBSERVATIONS EXPÉRIMENTALES (1).

OBS. A. — *Infections pneumococciques expérimentales successives.* — *Lésions localisées (abcès, arthrite suppurée).* — *Agglutination macroscopique.* — LAPIN Y. — Le 12 janvier, inoculation dans la veine de l'oreille de 3 centimètres cubes de culture, en bouillon-ascite, de pneumocoque peu virulent.

L'animal survit ; il se trouve donc vacciné.

28. — Il reçoit dans la cavité péritonéale 4 gouttes de pus provenant d'une péritonite expérimentale du cobaye.

29. — Inoculation intra-péritonéale de 10 gouttes d'un pus analogue à celui de la veille.

30. — Nouvelle inoculation virulente, dans le péritoine, de 20 gouttes de pus cette fois.

1^{er} février. — L'examen du sang révèle une leucocytose active ; pas de pneumocoques apparents.

2. — On fait dans la cavité péritonéale une inoculation de 20 gouttes de pus de péritonite expérimentale du cobaye ; la même dose, injectée dans le péritoine d'un cobaye témoin, le tue en moins de 24 heures. Le cobaye étant un animal résistant au pneumocoque, l'injection d'épreuve est donc très virulente.*

12. — Inoculation intra-péritonéale de 40 gouttes de pus de périto-

(1) Nous ne donnons ici que le résumé des observations de lapins sur lesquels nous avons tenté de produire des lésions pneumococciques localisées, dont l'évolution et la durée nous rapprochent autant que possible des conditions de la clinique humaine. Et encore nous sommes-nous borné à choisir, dans nos notes de laboratoire, deux cas très typiques, sur lesquels sont calqués, pour ainsi dire, tous les autres : l'un offrant un exemple d'agglutination expérimentale maxima, l'autre montrant l'atténuation progressive de l'intensité du phénomène, à mesure qu'on s'éloigne de la période aiguë de l'infection.

nite expérimentale du cobaye. On remarque dans la région sous-ombilicale un abcès sous-cutané des dimensions d'un petit œuf, indépendamment d'un autre abcès plus profond, de même volume.

23. — On constate une arthrite du genou droit.

27. — On sacrifie l'animal, en ayant soin de recueillir aseptiquement le sang par la carotide, de façon à pouvoir étudier les caractères du sérum.

RECHERCHE DE L'AGGLUTINATION. — La culture du pneumocoque dans le sérum de ce lapin donne une agglutination macroscopique maxima (cupule couenneuse). L'examen au microscope montre des anas pneumococciques très cohérents, séparés par des espaces absolument dépourvus de diplocoques ou de chaînettes en liberté.

L'intensité du phénomène est telle qu'il est encore très apparent dans une dilution du sérum, à une goutte pour 50 gouttes de bouillon.

RECHERCHE DU PNEUMOCOQUE DANS LE SANG. — La culture du sang recueilli par la carotide ne donne pas de résultat positif. L'animal présentait donc des lésions localisées (abcès, arthrite) sans pneumococcémie.

AUTOPSIE. — Tumeurs pédiculées, multiples, disséminées dans la cavité péritonéale (1). Abcès sous-cutanés de la paroi abdominale antérieure. Arthrite purulente du genou droit, décrite ailleurs (2) en détail.

Obs. B. — *Infection pneumococcique expérimentale. — Arthrite de l'épaule. — Passage de la lésion à l'état chronique. — Atténuation progressive du pouvoir agglutinatif.* — LAPIN 36. — Le 22 avril, inoculation intra-péritonéale de 22 gouttes de culture, en bouillon, de pneumocoques primitivement très virulents, culture atténuée par un vieillissement de 22 jours.

(1) BEZANÇON et GRIFFON, Tumeurs caséuses développées dans le péritoine des lapins au cours des vaccinations par les pneumocoques vivants, *Société anatomique*, janvier 1898.

(2) BEZANÇON et GRIFFON, Etude expérimentale des arthrites à pneumocoques, *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, novembre 1899, p. 705.

L'animal survit ; il doit être vacciné.

3 mai. — Il reçoit dans la cavité péritonéale 40 gouttes de culture, en sérum de lapin, de pneumocoques atténués, culture datant de 48 heures.

Ces deux inoculations successives n'ayant pas entraîné la mort, on peut tenter une inoculation virulente, massive.

Dans ce but, le 11 mai, on injecte dans le péritoine 5 gouttes de sang d'un lapin mort de septicémie pneumococcique, dose mortelle en moins de 24 heures pour un lapin témoin (lapin 50).

Le lapin 36 ne meurt pas ; mais, le 17 mai, on constate qu'il présente de l'impotence fonctionnelle du membre antérieur gauche.

Le lendemain, 18 mai, l'impotence s'accroît, et l'épaule apparaît tuméfiée.

Cette arthrite pneumococcique, survenue six jours après l'injection virulente d'épreuve, est abandonnée à elle-même ; elle détermine longtemps une impotence très marquée ; puis les phénomènes aigus s'atténuent, et la lésion passe à l'état chronique.

Pour maintenir l'immunité du lapin, on lui fait, à trois reprises, le 18 mai, le 3 juin et le 22 juin, une inoculation de culture de pneumocoques virulents, dans la veine de l'oreille, et on le laisse en repos jusqu'au 15 novembre, époque à laquelle on le sacrifie.

L'autopsie révèle une volumineuse tumeur abdominale, de même nature que celles du lapin précédent (lapin Y), et une arthrite de l'épaule gauche constituée surtout par des altérations chroniques de l'articulation (épaississement scléreux de la capsule, productions ostéophytiques).

Il était intéressant, l'animal n'ayant pas été depuis longtemps (depuis le 22 juin) infecté par le pneumocoque, de constater la modalité de l'agglutination dans ce cas, de mesurer en particulier l'intensité du phénomène.

Or, le sérum prélevé par une saignée de la carotide, ensemencé et mis à l'étuve, n'a pas présenté la cupule pseudo-membraneuse de l'agglutination maxima ; il est demeuré clair, avec de petits grumeaux en suspension dans le liquide, grumeaux qui étaient bien des amas de pneumocoques.

L'examen microscopique montrait, de plus, dans l'intervalle de ces amas, de longues chaînettes et quelques diplocoques. En somme, le degré de l'agglutination s'était affaibli, depuis que l'évolution de la lésion articulaire n'était plus sous la dépendance directe d'un pneumocoque virulent.

CONCLUSIONS

I. — La propriété agglutinante apparaît dans le sérum au cours des infections expérimentales et humaines à pneumocoques.

II. — Cette propriété ne peut être mise en évidence par le procédé usuel de sérodiagnostic de Widal. Il est nécessaire, pour la recherche de la séroréaction pneumococcique, de recourir à une technique spéciale : culture à 37° du pneumocoque dans le sérum du malade, sans addition de bouillon.

III. — Si le résultat est positif, l'agglutination peut se présenter sous deux aspects différents : l'un macroscopique (cupule ou grumeaux), l'autre purement microscopique (amas ou longues chaînettes).

IV. — La valeur de la séroréaction pneumococcique est établie sur des faits expérimentaux et des observations cliniques.

Le sérum des lapins infectés par le pneumocoque présente la propriété agglutinante.

Le sérum des malades atteints de pneumonie, de broncho-pneumonie à pneumocoques, de lésions pneumococciques sans pneumonie concomitante (pleurésie purulente, arthrite, endocardite), présente la même propriété.

V. — Dans la pneumonie lobaire primitive, parfois la séroréaction ne devient positive qu'à la fin de la période fébrile ; souvent elle atteint son degré maximum le jour même de la défervescence.

VI. — Dans la pneumonie secondaire (associée à la grippe, par exemple), le pouvoir agglutinatif est en général très intense ; dans le cas de pneumonie survenue au cours de la fièvre typhoïde, on obtient un double résultat positif : réaction de Widal et séroréaction pneumococcique.

VII. — Bien qu'en pratique la séroréaction puisse rendre service dans les cas cliniques difficiles, elle demeure surtout, en raison de la délicatesse de la technique, un procédé de laboratoire. Si elle est positive, elle demande à être interprétée ; elle n'acquiert la valeur d'un élément de diagnostic que pour le clinicien. Si elle est négative, ce n'est qu'un signe de probabilité contre le diagnostic d'infection à pneumocoques, et cette probabilité paraît être d'autant plus grande que l'affection est d'une allure plus bénigne.

VIII. — Les agglutinations fortes et précoces sont, en effet, l'apanage des cas qui se terminent par la guérison ; dans les infections graves, au contraire, dans les septicémies pneumococciques, l'étude du sérum montre que le pouvoir agglutinant manque ou n'est qu'ébauché. Il est permis d'en tirer une application pronostique. L'apparition de la propriété agglutinante est, pour ainsi dire, la signature biologique de la victoire de l'organisme.

IX. — Les divers échantillons de pneumocoque peuvent se comporter différemment en présence d'un même sérum agglutinant. Il ne s'ensuit pas que ces différents pneumocoques, séparés par la séroréaction, appartiennent à autant de races distinctes. Pour les espèces microbiennes saprophytiques, comme le pneumocoque, hôte constant de notre organisme, l'agglutination à elle seule ne suffit pas, en effet, pour établir un diagnostic différentiel de variétés microbiennes. Elle sépare

non pas des espèces, non pas même des races, mais des échantillons microbiens.

X. — Le pneumocoque salivaire acquiert, du fait de son séjour dans l'organisme humain qui l'héberge, une sorte d'individualité. Le sérum des malades infectés par le pneumocoque agglutine, en général, plus fortement l'échantillon même de pneumocoque qui a déterminé la lésion ; dans quelques cas même, il n'est doué de pouvoir agglutinant que vis-à-vis de cet échantillon. Ces constatations cadrent bien avec notre conception actuelle de la pathogénie de la pneumonie lobaire, infection le plus souvent autochtone.

XI. — La recherche de la séroréaction pneumococcique permet de déceler l'intervention du pneumocoque dans des affections dont la nature pneumococcique, seulement soupçonnée, n'avait pas encore été établie. Elle nous montre le rôle de ce microbe, non seulement comme agent principal, mais comme agent d'infection secondaire ou associée, dans un grand nombre de processus morbides, tous faits qui se trouvent en parfait accord avec la notion de la présence constante du pneumocoque dans notre cavité bucco-pharyngée.

Vu :

Le Président de la thèse,
DIEULAFOY.

Vu :

Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE I ^{er} . — Description générale du phénomène de l'agglutination du pneumocoque	9
CHAPITRE II. — Recherches expérimentales.	17
CHAPITRE III. — Recherches cliniques	24
CHAPITRE IV. — Valeur pratique du phénomène ; essai de sérodiagnostic	34
CHAPITRE V. — Appoint à la question du phénomène de l'agglutination en général.	41
§ 1. — Signification du phénomène de l'agglutination ; séropro- nostic.	41
§ 2. — Races pneumococciques et réaction agglutinante	45
§ 3. — L'agglutination dans les infections combinées.	55
§ 4. — Infections pneumococciques larvées révélées par la séro- réaction.	56
DOCUMENTS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX :	
A. <i>Observations cliniques.</i>	63
B. <i>Observations expérimentales.</i>	107
CONCLUSIONS.	111

Imp. J. THEVENOT, Saint-Dizier (Hte-Marne)
